

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N°

553

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

René LACHELIN

Né le 16 Août 1896 à Tlemcen (Algérie)

Contribution

à

**L'étude expérimentale
de certains dérivés de la Choline**

Travail du Laboratoire de M. le Professeur LOEPER

Président : M. LOEPER, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1934

THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550423_0056

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

René LACHELIN

Né le 16 Août 1896 à Tlemcen (Algérie)

Contribution

à

**L'étude expérimentale
de certains dérivés de la Choline**

Travail du Laboratoire de M. le Professeur LOEPER

Président : M. LOEPER, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1934

LE DOYEN : G. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	PROUST.
Physiologie.....	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET
Clinique médicale	ACHARD.
	BEZANCON.
	CARNOT.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale.....	CUNEO.
	GOSSET.
	GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique.....	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.]
	MARION
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologie.....	LEMAIPRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.....	Leon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. Neurologie et Psychiatrie.
 BENARD (Henri) Pathologie médicale.
 BERNARD (E).. Pathologie médicale.
 BOULIN..... Pathologie médicale.
 BROCC..... Pathologie chirurgicale
 BULLIARD..... Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 DONZELOT.... Pathologie médicale.
 FEY..... Urologie.
 GALLIARD..... Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 GATELLIER ... Pathologie chirurgicale
 DE GAUDART D'ALLAINES Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET..... Physiologie.
 GIROUD..... Histologie.
 HAGUENEAU... Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino Laryng.
 HAZARD..... Pharmacologie.
 HUGUENIN.... Anatomie pathologique
 JOANNON..... Hygiène.
 LABBE (Henri). Chimie biologique.
 LACOMME..... Obstétrique.
 LANTUEJOUL. Obstétrique.

MM-

LAROCHE (Guy) Pathologie médicale
 LEMAIRE..... Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale
 Mlle J. LEVY.. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAU..... Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale
 MOUQUIN..... Pathologie médicale.
 OBERLING..... Anatomie pathologique
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale
 PIEDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES..... Obstétrique.
 QUENU..... Pathologie chirurgicale
 RICHET..... Physiologie.
 SANNIE..... Chimie biologique.
 SENEQUE..... Pathologie chirurgicale
 SEZARY Dermatologie et syphiligraphie.
 TROISIERS Pathologie expérimentale
 TURPIN..... Pathologie médicale.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur) ... Pathologie médicale.
 VELTER Ophtalmologie.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH..... Pathologie chirurgicale

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale
 BUSQUET..... Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 ZIMMERN..... Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.
 ABRAMI Clinique médicale.
 AUBERTIN..... Clinique médicale.
 BRULE Clinique médicale.
 CHIRAY Clinique médicale.
 DUVOIR Clinique médicale.
 HARVIER..... Clinique médicale.
 LIAN Clinique médicale.

MM.
 GUENIOT..... Clinique obstétricale.
 LE LORIER Clinique obstétricale.
 LEVY-SOLAL... Clinique obstétricale.
 METZGER..... Clinique obstétricale

MM.
 BASSET Clinique chirurgicale.
 CADENAT Clinique chirurgicale.
 HEITZ-BOYER.. Clinique chirurgicale
 MOCQUOT Clinique chirurgicale.
 MOURE Clinique chirurgicale.
 SCHWARTZ Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé..... Education Physique.
 FREY..... Stomatologie.
 LEDOUX-LEBARD..... Radiologie clinique.
 WEILL-HALLE Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

En hommage affectueux.

A MON PÈRE (IN MEMORIAM)

A MA MÈRE

A MA FEMME

A MON FRÈRE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR LÆPER

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

Qui avec une extrême obligeance nous a suggéré le sujet de cette thèse, a mis à notre disposition son Laboratoire de Faculté, nous a prodigué ses encouragements et ses conseils. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre vive gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ

ANDRÉ LEMAIRE

MÉDECIN DES HÔPITAUX

Qui nous a aidé de ses précieux conseils, ne nous a ménagé ni son temps ni son dévouement, et nous a permis, grâce à son expérience, de mener à bien notre tâche.

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE PARIS

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

Introduction

Parmi les nombreuses familles de produits organiques présentant un intérêt physiologique, le groupe des dérivés de la choline s'est révélé particulièrement intéressant. Cet intérêt est dû à l'importance des applications thérapeutiques qui ont pu être envisagées pour certains de ces dérivés à la suite de recherches physiologiques et cliniques.

C'est ainsi que l'application des propriétés du chlorure d'acétylcholine au traitement de différents syndromes vasculaires faite en 1926 par VILLARET et L. JUSTIN-BESANÇON [125] a profondément transformé la thérapeutique vaso-dilatatrice. Jadis limitée à l'emploi de médicaments non dépourvus de toxicité et d'action fugace dans des crises spasmodiques paroxystiques, elle est passée maintenant, grâce à l'acétylcholine, dans la pratique médicale courante. En effet, l'acétylcholine excite le parasympathique et de cette excitation résulte une dilatation des artérioles de la périphérie. La spécificité de cette action a permis, en outre, de résoudre d'importants problèmes de pathogénie.

Le chlorure d'acétylcholine est aussi un puissant excitant de la musculature lisse. LÆPER, LEMAIRE, DANY [71], REBOUL [98] ont montré sa très nette in-

fluence sur les contractions de la vésicule biliaire et l'expression des canaux pancréatiques. De ces travaux et de ceux de LAWRENCE [60] et de KENNETH HÉRITAGE [54] consacrés au traitement de l'iléus paralytique par l'acétylcholine est découlé un second groupe d'indications thérapeutiques du plus haut intérêt.

L'activité de l'acétylcholine ne se manifeste que par voie parentérale; lorsque le produit est administré par voie digestive on n'observe aucun de ses effets caractéristiques quelles que soient les doses utilisées. Il existe cependant des dérivés de la choline actifs par voie digestive dont les propriétés sont voisines de celles de l'acétylcholine : la méthylacétylcholine par exemple.

C'est R. HUNT [51] qui le premier, a, en 1914, étudié cette drogue et en a signalé les principaux effets.

Différents expérimentateurs et notamment VILLARET, L. JUSTIN-BESANÇON et CACHERA [164-166], SIMONART [156], STARR [157], ELSOM et REISINGER [158], ABBOTT [154] ont, au cours de ces dernières années, repris l'étude physiologique et clinique de la méthylacétylcholine. Ils ont confirmé les premiers travaux, élargi considérablement l'étude des propriétés du produit et montré l'intérêt de son emploi en thérapeutique.

Comme l'acétylcholine, la méthylacétylcholine dilate spécifiquement les artérioles et excite la musculature lisse.

Il y a lieu pourtant de faire remarquer que la β -méthylacétylcholine paraît plus intéressante que l' α -méthylacétylcholine en raison de sa plus grande activité.

Il nous a paru intéressant de reprendre quelques-unes des expériences publiées par les auteurs précités et de tenter de préciser certains effets de la β -méthylacétylcholine en ce qui concerne son action sur la pression rachidienne, la pression veineuse et les organes à musculature lisse.

Afin de montrer les rapports de nos recherches avec celles qui ont été faites avant les nôtres, nous résumerons brièvement les travaux parus sur l'acétylcholine et la méthylacétylcholine au point de vue expérimental et au point de vue clinique. Ensuite nous ferons un exposé de nos recherches sur l'animal.

CHAPITRE PREMIER

L'Acétylcholine

1° PROPRIETES CHIMIQUES

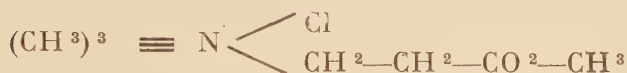
La choline dont quelques-uns de ses dérivés font l'objet de ce travail a pour formule :



C'est une substance physiologique très répandue dans le règne animal et même dans le règne végétal. Elle est en particulier l'un des constituants essentiels des lécithines.

La choline et ses dérivés sont considérés comme des alcaloïdes, car ils présentent les réactions caractéristiques de cette classe de corps organiques.

L'acétylcholine est utilisée en thérapeutique sous la forme de son chlorure :



Ce sel a été préparé pour la première fois par BAEYER à partir du chlorure de choline et de l'anhydride acétique. Il se présente sous la forme d'une poudre blanche cristalline, soluble dans l'eau, les alcools, le chloroforme, l'acide acétique; insoluble dans l'éther et la benzine.

Le chlorure d'acétylcholine est extrêmement hygroscopique et rapidement déliquescent. En solution aqueuse, il subit une hydrolyse plus ou moins rapide suivant la température, la concentration et la réaction du milieu. Cette hydrolyse aboutit à la formation de chlorure de choline avec libération d'acide acétique. C'est dire que cette décomposition rend une solution aqueuse rapidement inactive.

Pour l'usage thérapeutique, on doit donc se servir soit de solutions aqueuses fraîchement préparées à partir du produit en poudre ou encore de solutions dans des solvants anhydres dont la conservation est parfaite.

2° PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

Les premiers travaux effectués sur l'action de l'acétylcholine remontent à 1906. HUNT et TAVEAU [51 *bis*] ont signalé à cette époque que, chez l'animal, l'acétylcholine avait un pouvoir hypotenseur considérable.

On connaissait bien déjà à la suite des travaux de DESGREZ et CHEVALIER (1902) l'activité de fortes doses de choline sur la pression artérielle et par la suite (1908) GAUTRELET [38 *bis*] étudiant le mécanisme de l'action hypotensive de certains extraits d'organes rattacha leur activité à leur teneur en choline. GAUTRELET attribua même à la choline un rôle hormonal, cette substance jouant dans l'organisme un rôle antagoniste de l'appareil adrénalino-sécréteur : « le jeu opposé de l'appareil adrénalinogène et de l'appareil cholinogène aurait un rôle capital dans la régulation de la pression artérielle ».

Le pouvoir hypotenseur de l'acétylcholine est d'après HUNT et TAVEAU [51 *bis*] 100.000 fois plus intense que celui de la choline. Ces auteurs ont montré, en outre, que l'augmentation de l'activité résultant de l'acétylation de la choline ne s'accompagne que d'un infime accroissement de la toxicité : en effet, l'acétylcholine ne serait que trois fois plus toxique que la choline.

ACTION DE L'ACÉTYLCHOLINE
SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE CHEZ L'ANIMAL.

A. *Action par voie intraveineuse.* — Par voie intraveineuse, l'acétylcholine détermine une chute très marquée de la pression artérielle. Cet abaissement tensionnel est perceptible chez certaines espèces animales à des doses si faibles que l'acétylcholine peut être considérée comme l'un des plus puissants agents physiologiques connus.

Chez le chien anesthésié au chloralose à des doses comprises entre 0 mgr. 01 et 0 mgr. 5 par kilogramme l'abaissement de la pression artérielle est presque immédiat. Ce même effet est obtenu chez le chat (Dale) [17 *ter*] avec des doses de 1/1000^e de mgr.

L'étude du tracé de la pression chez le chien montre que, moins de cinq secondes après l'injection, la chute de tension est brusque et profonde et qu'elle est suivie rapidement d'un relèvement assez fugace par rapport au point le plus bas. Ce relèvement paraît dû à une décharge adrénalinique. La tension s'abaisse ensuite au chiffre minimum précédent et se relève progressivement pour atteindre la valeur notée au début de l'expérience.

L'hypotension n'est jamais suivie d'une hypertension compensatrice comme on l'observe parfois avec certains nitrites.

B. *Action par voie sous-cutanée.* — Par voie sous-cutanée, chez le chien, avec des doses de l'ordre de

2 cgr. par kgr. on observe également une chute de pression se manifestant toutefois d'une façon plus modérée et plus progressive que dans les expériences faites par voie intraveineuse.

*
**

Le mécanisme de cette action hypotensive se manifestant aussi bien à la suite de l'injection intraveineuse qu'après injection sous-cutanée a été étudié par DALE et RICHARDS [17 *bis*] : la chute tensionnelle serait le résultat d'un ralentissement cardiaque et d'une dilatation artérielle périphérique très intense. Un grand nombre d'auteurs ont, à la suite de DALE et RICHARDS, confirmé cette interprétation.

Les travaux de JUSTIN-BESANÇON [52] ont montré que l'effet vaso-dilatateur dure beaucoup plus longtemps que l'action sur le cœur et que cette dernière ne se manifeste pas lorsque le produit est introduit par voie sous-cutanée. De multiples enregistrements graphiques ont permis à cet auteur d'écrire « par injection sous-cutanée même avec une dose 40 fois supérieure à celle administrée par la voie intraveineuse on n'observe pas l'action de l'acétylcholine sur le cœur mais l'effet hypotenseur est toujours évident et n'étant pas attribuable à l'action sur le cœur il reste donc dû à la vasodilatation périphérique ».

HUNT [51] a signalé d'ailleurs que l'effet cardiaque ne s'observe qu'avec des doses importantes d'acétylcholine.

Il est bien établi que la vaso-dilatation due à l'acétylcholine est spécifiquement artériolaire et qu'elle s'accompagne d'une très légère constriction des capillaires. Cette action vasculaire est à la base des applications les plus importantes de l'acétylcholine.

La dilatation des artérioles est observée directement sur l'artère centrale de la rétine dont le calibre est régulièrement doublé ou même triplé après injection de 20 cgr. comme l'ont montré VILLARET, JUSTIN-BESANÇON et M^{me} SCHIFF-WERTHEIMER [134].

On trouve une preuve objective de l'action sur les capillaires dans la décoloration des muqueuses qui suit toujours l'injection.

L'action vaso-dilatatrice de l'acétylcholine aboutit naturellement à une augmentation du débit sanguin. FRANCK SOLER en perfusant une artère crurale et en mesurant le débit de la veine crurale l'a démontré expérimentalement.

Pour DALE et RICHARDS [17 bis] la vaso-dilatation provoquée par l'acétylcholine résulterait d'une inhibition du tonus du muscle artériel. Quand ce tonus est déjà relâché l'acétylcholine produit une dilatation moins importante. HUNT [51] admet que cette action artério-dilatatrice s'exerce surtout au niveau de la peau alors qu'elle est relativement faible dans la zone splanchnique et nulle au niveau de la circulation pulmonaire.

D'autres auteurs, et ce sont les plus nombreux, prétendent que c'est en excitant le parasympathique que l'acétylcholine diminue la pression d'une façon transi-

toire; l'atropine, en effet, à certaines doses (0 gr. 015 par voie intraveineuse chez un chien de 10 à 12 kg.) annihile l'effet dépresseur de l'acétylcholine.

ACTION DE L'ACÉTYLCHOLINE
SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE CHEZ L'HOMME.

VILLARET et L. JUSTIN-BESANÇON [126] ont observé que cette drogue administrée par voie intraveineuse à la dose de 0 gr. 10 diluée dans 15 cc. d'eau détermine en trois minutes une chute de la tension artérielle, de deux centimètres de mercure, aussi bien pour la maxima que pour la minima et d'une durée de 20 minutes environ.

L'injection intramusculaire de 20 cgr. d'acétylcholine détermine un abaissement extrêmement fugace de la pression artérielle, abaissement qui n'excède pas un à deux centimètres de mercure.

L'injection sous-cutanée de 5 à 15 cgr. d'acétylcholine chez l'homme normal ne détermine pas une chute notable de la pression.

Cette différence entre les résultats observés chez l'homme et ceux que donne l'expérimentation sur l'animal s'expliquerait d'après VILLARET et L. JUSTIN-BESANÇON [116] par le fait que, chez l'homme, la dilatation artériolaire est entièrement compensée par la constriction des capillaires.

ACTION SUR LE CŒUR.

HUNT et TAVEAU [51 *bis*], en 1915, ont montré que l'acétylcholine détermine un ralentissement synchrone des deux ventricules comparable à celui qu'on obtient en excitant le pneumogastrique par le courant faradique; son action porterait à la fois sur la fonction d'excitation et sur la fonction de contractibilité du myocarde.

L'effet vagal de l'acétylcholine sur le cœur est empêché à la fois par l'atropine, l'adrénaline et un certain nombre de poisons bien étudiés par l'école de BACHMAN.

ACTION SUR LES MUSCLES LISSES.

L'acétylcholine est, *in vitro*, le plus puissant stimulant connu des fibres lisses. A de très fortes dilutions on a pu observer son action sur la musculature intestinale : une anse intestinale plongée dans du liquide de Ringer a ses contractions accrues lorsqu'on ajoute à 5 cc. de ce liquide 1/1000^e de mgr. d'acétylcholine.

D'après VILLARET et L. JUSTIN-BESANÇON [129], l'observation aux rayons X sur le chat montrerait que le péristaltisme augmenté est de type normal et non spasmodique. La stimulation persiste plusieurs heures.

Cette propriété que possède l'acétylcholine d'exciter les organes à musculature lisse a été, en outre, démontrée par les travaux de LÉPER, LEMAIRE et DANY [71-

72] sur la vésicule biliaire. L'inscription simultanée des contractions de la vésicule et de la tension artérielle est très suggestive à cet égard. La réaction vésiculaire va de pair avec l'hypotension :

« L'intervention du vague apparaît incontestable puisqu'une injection préalable d'atropine inverse systématiquement et parallèlement les deux réactions transformant, comme on l'a déjà dit, l'hypotension artérielle en hypertension mais aussi comme on ne l'a pas dit encore, l'hypertonie vésiculaire en hypotonie. »

L'acétylcholine a également une influence appréciable sur les canaux pancréatiques puisqu'on trouve fréquemment une augmentation de la lipase à l'analyse du liquide duodénal prélevé après l'injection.

On a pu constater l'action excito-motrice de l'acétylcholine sur d'autres organes : utérus, uretère, vessie.

ACTION DE L'ACÉTYLCHOLINE SUR LE MUSCLE STRIÉ.

L'acétylcholine provoque sur le muscle strié une action contracturante qui disparaît par l'atropine, mais qui n'est pas influencée par le curare (RIESSER et NEUCHLOSS).

L'action de l'acétylcholine porterait sur le tonus du muscle isolé. FRANCK, H. NOTHMANN et HIRSCH-KAUFFMANN [34] « injectant à l'animal normal 2 mgr. d'acétylcholine, ne provoquent aucune réaction motrice des extrémités, tandis que trois semaines après, la section des racines lombaires et des deux premières sacrées, l'injection produit une contracture en extension du

membre postérieur, contracture qui est empêchée par l'administration préalable de scopolamine ou de novocaïne ».

ACTION DE L'ACÉTYLCHOLINE SUR LA SÉCRÉTION GASTRIQUE.

L'action de l'acétylcholine sur la sécrétion gastrique a été d'abord étudiée par ALLODI [1] et REGGIANI [94] en 1930.

En opérant comparativement avec la sécrétion provoquée par le repas d'Ewald, REGGIANI observa une hypersécrétion déjà notable et une augmentation du taux de l'acidité avec des doses comprises entre 10 et 15 cgr. ALLODI injecta des doses plus élevées (20 cgr.) et put observer une hypersécrétion quasi constante particulièrement importante chez les hypochlorhydriques avec maximum atteint 45 à 60 minutes après l'injection. Il nota également une augmentation de la sécrétion peptique et du taux de l'acidité.

Reprenant cette expérimentation avec une posologie plus élevée FAROY et DERON, 1931 [30] ont observé la constance des résultats dans des cas bien déterminés. Une seule injection de 30 à 40 cgr. du produit ne provoque qu'une sécrétion acide minime, inférieure en activité au suc d'histamine. Par contre, la répétition des injections par séries de 12 à 15 élève constamment le taux de la sécrétion acide chez les sujets normaux et chez les hypochlorhydriques.

MERKLEN, WARTER et KABAKER [81] ont indiqué que l'effet de l'acétylcholine sur le chimisme gastrique était influencé par l'acidité du suc spontanément sécrété par l'estomac. C'est ainsi que dans les cas où la valeur de l'acidité libre est inférieure à 2 p. 1000 le produit provoque une augmentation de cette acidité; dans les cas où l'acidité primitive est supérieure à 2 p. 1000 on constate son abaissement.

ACTION DE L'ACÉTYLCHOLINE SUR LA PRESSION DU LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN.

L'injection d'acétylcholine est suivie d'une hypertension du liquide céphalo-rachidien. LÉPER, LEMAIRE, PATEL [73-74] attribuent cette action, qu'ils furent les premiers à démontrer, à l'augmentation de la pression veineuse encéphalique et à la dilatation des artères cérébrales. Expérimentalement chez le chien, l'acétylcholine provoque une élévation de la tension rachidienne qui est de l'ordre de 4 à 5 cm. et dure une vingtaine de minutes. Chez l'homme les mêmes auteurs ont pu noter que la pression pouvait parfois être portée au double de son chiffre initial. La difficulté d'observation leur a cependant rendu impossible la mesure de la durée de cette hypertension.

ACTION SUR LE SANG ET L'ÉQUILIBRE HUMORAL.

L'acétylcholine, injectée par voie sous-cutanée et par petites doses répétées, provoque chez le lapin une aug-

mentation du nombre des leucocytes et des thrombocytes (BACHMAN et ses élèves).

In vitro E. ZUNZ et Y. LA BARRE [147] ont noté une action anticoagulante de l'acétylcholine, ce produit entravant la formation de la thrombine mais pas son action.

GAUTRELET [38] a démontré expérimentalement le pouvoir antichoc de ce dérivé de la choline. « Injectant l'acétylcholine sur le chien chloralosé puis un quart d'heure plus tard, quand la pression artérielle a retrouvé son niveau primitif, de la thionine, puis de la nigrosine, n'observe pas la chute de la pression artérielle qui caractérise l'action de choc de ce complexe à effet hémoclasique : par conséquent l'injection préalable d'acétylcholine, tout comme celle de peptone empêche le complexe thionine-nigrosine de manifester son action hypotensive normale. »

TOXICITÉ DE L'ACÉTYLCHOLINE.

Les doses toxiques d'acétylcholine varient chez l'animal suivant la voie d'introduction utilisée. De nombreuses expériences effectuées chez le chien, la souris et surtout chez le lapin font ressortir une différence énorme entre la dose toxique et la dose active.

Par voie hypodermique chez le lapin, animal particulièrement sensible, le rapport

dose active

dose toxique

est inférieur à 1/20.

Chez le chien, ce rapport est encore moindre.

Chez l'homme l'acétylcholine est parfaitement tolérée : par voie sous-cutanée, on a pu injecter jusqu'à 1 gr. 20 d'acétylcholine dans les vingt-quatre heures sans déterminer d'accidents toxiques.

Par voie intraveineuse on peut injecter très souvent de fortes doses d'acétylcholine allant jusqu'à 1 gramme sans provoquer de phénomènes graves. Mais tous les auteurs sont d'accord pour reconnaître que même avec 10 cgr. certains sujets réagissent par une chute profonde de la pression artérielle avec phénomènes généraux alarmants (M. VILLARET, L. JUSTIN-BESANÇON). La voie intraveineuse doit être considérée pour l'usage médical, comme une voie d'exception, sauf cependant pour certaines applications préconisées par LÉPER [71-72] et ses élèves.

Enfin par voie digestive l'acétylcholine s'est révélée absolument inactive, du moins aux doses expérimentées jusqu'à présent.

3° PROPRIETES THERAPEUTIQUES

En 1906, VILLARET et JUSTIN-BESANÇON [125] utilisèrent pour la première fois l'acétylcholine en thérapeutique. Le cas traité était un syndrome de Raynaud, affection artérielle d'origine essentiellement spasmodique. Malgré les faibles doses utilisées, en raison de l'in-

tensité des effets que les auteurs avaient observés au cours de leurs expériences sur l'animal, l'asphyxie symétrique des extrémités fut nettement améliorée.

Ces premiers résultats si encourageants ont suscité des applications dans toutes les affections dues à une insuffisance de la circulation artérielle. Par la suite, l'acétylcholine a été préconisée dans les atonies des organes à musculature lisse : vésicule biliaire (LÆPER, LEMAIRE, DANY [71], intestin (LAWRENCE [60], KENNETH HÉRITAGE [54]).

Enfin certains effets secondaires résultant de l'action vaso-dilatatrice de l'acétylcholine ont fait l'objet d'applications thérapeutiques : c'est le cas notamment de l'hypertension du liquide céphalo-rachidien que détermine l'injection de la drogue (LÆPER, LEMAIRE, PATEL) [73].

Les indications de l'acétylcholine ont suscité un intérêt qui s'est traduit par la publication, dans le monde entier, de plus de 300 travaux ; l'exposé que nous ferons de chacune d'elles sera forcément très sommaire.

Pour donner plus de clarté à cette partie de notre travail nous avons adopté le classement suivant :

- 1° *Affections artérielles périphériques*;
- 2° *Affections veineuses périphériques*;
- 3° *Affections vasculaires générales*;
- 4° *Indications neurologiques*;
- 5° *Indications ophtalmologiques*;
- 6° *Indications oto-rhino-laryngologiques*;
- 7° *Indications gastro-entérologiques*;
- 8° *Indications diverses*.

1° Affections artérielles périphériques

Claudication intermittente, Artérites oblitérantes, Gangrènes.

Les formes d'artérites chroniques sont assez variées. Elles présentent cependant des signes objectifs et subjectifs communs qui dépendent surtout de l'imperméabilité vasculaire.

La circulation artérielle du membre diminue progressivement par l'effet de l'oblitération anatomique et de la constriction artérielle qui intéresse à la fois l'artère lésée et les artéριοles collatérales voisines. LERICHE et ses élèves ont particulièrement insisté sur le rôle du spasme en tant que perturbateur de la circulation de suppléance, rôle qui a justifié la vulgarisation de la sympathectomie péri-artérielle. L'acétylcholine agit d'une façon analogue en dilatant les vaisseaux des voies de dérivation.

Le premier effet du traitement vaso-dilatateur est une sédation des douleurs. A ce sujet HEITZ [49] a écrit :

« C'est surtout dans ces cas si impressionnants, où les malades en imminence de gangrène souffrent incessamment même au repos, que les effets de l'acétylcholine apparaissent comme tout à fait remarquables. La sédation est parfois si immédiate que certains malades ont peine à croire qu'on ne leur a pas fait de morphine; pour la première fois depuis longtemps, ils

peuvent dormir. De tels effets ont été constatés à plusieurs reprises par M. VILLARET et L. JUSTIN-BESANÇON chez des diabétiques où l'insuline était restée sans action. »

D'autre part la température locale s'élève de plusieurs degrés et cette élévation se maintient près de vingt-quatre heures après une seule injection (W. C. WATER) [140]. Il en résulte un arrêt dans l'évolution des phénomènes gangréneux et souvent une cicatrisation lorsque le traitement a été précocement institué.

L'indice oscillométrique n'est pas complètement influencé malgré l'amélioration très nette de la circulation artérielle; pourtant il n'est pas rare de le voir augmenter à la suite d'un traitement prolongé.

L'emploi de l'acétylcholine constitue en somme un traitement « mécanique » des artérites ainsi que l'a fait remarquer le Professeur LÆPER [70]. Il y a lieu par conséquent, de lutter contre le processus d'oblitération; c'est dans cet esprit que le Professeur VILLARET [128] écrivait à propos des gangrènes diabétiques :

« Il serait monstrueux d'instituer un traitement acétylcholinique avant d'avoir supprimé complètement la glycémie et l'acidose par un régime et l'insuline. »

On peut faire des remarques analogues à propos des artérites syphilitiques et des artérites greffées sur un athérome.

L'emploi de fortes doses d'acétylcholine est parfois nécessaire dans les artérites et tel cas qui résiste à 40 cgr. par vingt-quatre heures pourra être notablement et rapidement amélioré par 60 cgr. L'observation que

nous empruntons à la thèse de AUDIER [2] est tout à fait démonstrative à cet égard.

« M^{me} ..., sage-femme, 50 ans, a eu une phlébite infectieuse d'origine indéterminée en 1919; depuis elle présente de la fatigabilité des membres inférieurs.

En mai 1929, quand elle vient consulter, cette gêne s'est accrue et constitue une véritable claudication intermittente. Il n'existe pas de troubles trophiques ni d'œdème, mais les téguments sont froids et légèrement cyanotiques. La tension est M.S.D. : 23 : 12; i : 2; M.I.D. : i = 0; M.I.G. = 25, 10; i = 4.

« Mais, par contre, la réplétion veineuse montre que la circulation est encore suffisante dans le membre, ce qui explique qu'il n'y ait pas de troubles trophiques. Il y a probablement suppléance artériolaire.

On prescrit : acécoline : 60 cgr. par jour pendant huit jours, puis 40 par jour. Au bout de la première semaine le membre inférieur droit a une tension de 14, 10; i = $\frac{1}{2}$ et il y a amélioration fonctionnelle nette de ce côté.

« Février 1930 : l'acécoline a été suspendue depuis longtemps, bien que l'on ait conseillé de faire de petites séries tous les mois; la malade se plaint de crampes dans le membre supérieur gauche, lui interdisant toute fatigue. L'examen clinique ne montre rien de particulier. La tension est de M.S.D. 25, 9; i = 6 M.S.G. : I.E. 10; i = 1.

« On recommence le traitement par acécoline à 40 cgr. mais il est insuffisant car à la fin de la série la

tension est de 11, 8 $i = \frac{1}{2}$ au membre supérieur gauche, et il n'y a pas d'amélioration fonctionnelle sensible.

« On prescrit un traitement intensif à 60 cgr. par jour et, le 8 octobre, la malade revient accusant la disparition des crampes pénibles au bras gauche; malgré ce résultat, la tension a peu varié : on a en effet, 13, 10; $i = \frac{1}{2}$.

« Cette observation est intéressante à divers points de vue :

« 1° Au point de vue diagnostique on a affaire à une atteinte artérielle secondaire à une phlébite, survenant chez une hypertendue. Cette phlébartérite est à rapprocher de celle de l'observation III, ces deux cas n'étant pas à placer dans le cadre de la maladie de Léo BUEGER, mais dans le groupe des oblitérations artérielles à point de départ veineux décrites par Marcel LABBÉ, J. HEITZ et Gilbert DREYFUS (*Presse Médicale*, 12 février 1930).

« 2° Au point de vue physiopathologique : nous voyons de nouveau que l'indice oscillométrique n'a pas la valeur d'un témoin fidèle de l'intégrité circulatoire du membre. En effet, bien qu'il n'y eut aucune oscillation dans le membre, la circulation était tout de même suffisante pour maintenir la trophicité des tissus. Epreuve bien préférable à l'oscillométrie, l'étude de la réplétion veineuse avait permis de prévoir une irrigation suffisante du membre.

« 3° Au point de vue thérapeutique : nous voyons l'effet remarquable de l'acétylcholine sur les spasmes

artériels et la nécessité de prescrire des doses élevées et des cures prolongées d'entretien. »

Si l'intervention chirurgicale devient nécessaire, malgré les traitements médicaux, l'acétylcholine permet de délimiter les zones d'irrigation suffisante, c'est-à-dire l'état de la circulation profonde et l'amputation sera plus économique. C'est là une des supériorités de l'emploi de l'acétylcholine sur les épreuves de MOSKOWITZ et de COCAGESCO qui ne renseignent que sur l'état de la circulation collatérale superficielle.

Enfin dans l'artériographie proposée par SICARD et DE GENNES l'emploi, sous l'écran radioscopique, de cette drogue sera d'un précieux secours pour montrer le développement de la circulation collatérale et pour fixer la hauteur de l'amputation.

Après l'acte opératoire l'acétylcholine améliore la circulation des lambeaux et permet d'obtenir des cicatrisations rapides.

Embolies artérielles.

Les oblitérations emboliques des membres notablement plus rares que les lésions thrombosantes réalisent d'emblée le syndrome ischémique de l'artérite dans sa période terminale. La gangrène s'installe rapidement et s'il y a oblitération d'un gros vaisseau une thérapeutique chirurgicale d'urgence peut s'imposer. Pourtant l'emploi de l'acétylcholine se justifie en raison du bon état fonctionnel des collatérales et de l'importance des spasmes surajoutés.

Deux observations rapportées par FAROY et DESOILLE [31] ont montré que le développement d'une circulation de suppléance dû à l'acétylcholine pouvait arrêter les progrès de la gangrène et limiter la perte des tissus sphacelés. D'autre part BERNARD [7] a injecté quotidiennement 40 cgr. du produit à la suite d'une embolectomie et a pu améliorer une circulation restée nettement insuffisante.

Syndrome de Raynaud.

C'est, nous l'avons dit, dans cette indication que fut tenté pour la première fois l'emploi thérapeutique de l'acétylcholine par VILLARET et L. JUSTIN-BESANCON [125]. Cette maladie est attribuée à des spasmes artériolaires dus sans doute à un déséquilibre sympathique et causant successivement la syncope, l'asphyxie locale et la gangrène symétrique des extrémités. L'asphyxie locale s'accompagne toujours de douleurs.

L'effet de l'acétylcholine est le plus souvent immédiat : les extrémités reprennent rapidement une coloration normale, les douleurs cessent après quelques jours de traitement.

Névrites ischémiques.

Les oblitérations artérielles des membres présentent des modalités cliniques très variables. CHAVANY [12] a individualisé une forme algique pure dans laquelle l'élément douleur est la note dominante de la maladie. Seul l'examen oscillométrique permet de rattacher à

leur cause véritable l'origine de ces algies. L'emploi de l'acétylcholine supprime l'ischémie et permet d'éliminer la névralgie parasthésique de Roth due à une névralgie du fémoro-cutané et non à des troubles de la circulation artérielle.

Artérialgies des syndromes Basedowiens frustes.

François LEURET [68] a montré que les syndromes basedowiens frustes s'accompagnent parfois d'un symptôme accessoire constitué par la douleur à la pression des troncs artériels. L'acétylcholine constitue un remarquable sédatif de ces douleurs violentes et tenaces vraisemblablement dues à une irritation sympathique et qui souvent résistent à toutes les médications analgésiques.

Acrocyanoses.

Dans le rapport qu'ils ont fait au XXII^e Congrès Français de Médecine, VILLARET, L. JUSTIN-BESANÇON et CACHERA [132] ont précisé le mécanisme physiopathologique des acrocyanoses et le rôle joué par les artérioles, les capillaires et les veinules dans chacune des entités cliniques individualisées : acrocyanoses permanentes et acrocyanoses paroxystiques ou syndrome de Raynaud.

Pour affirmer le diagnostic souvent très délicat et concevoir un traitement rationnel ces auteurs ont proposé comme tests l'épreuve à l'histamine, la mesure de la pression veineuse et l'épreuve à l'acétylcholine. Cette dernière à la dose de 10 ou 20 cgr. en injection intra-

musculaire ne détermine aucune modification de la teinte violacée des téguments dans les acrocyanoses, à l'inverse de ce qu'on observe dans le syndrome de Raynaud.

2° Affections veineuses périphériques

Phlébites.

TRÉMOLIÈRES et VÉRAN [114] ont montré que les phlébites avaient assez souvent pour origine une lésion artérielle dont les manifestations pouvaient être masquées par les signes cliniques plus apparents de l'atteinte veineuse qui, en réalité, n'est que secondaire.

Dans les artérites d'allure phlébitique on observe la disparition de la douleur, la suppression de l'œdème. Dans les accidents d'origine exclusivement veineuse les résultats sont nuls.

Ulcères variqueux.

Leur pathogénie est restée pendant longtemps obscure. C'est seulement les travaux de Leriche qui, en jetant un jour nouveau sur leur thérapeutique ont permis d'expliquer leur formation.

La sympathectomie péri-artérielle produit en effet une vaso-dilatation, particulièrement marquée au membre opéré, qui favorise la cicatrisation des plaies atones. Cependant la suppléance d'irrigation est de courte durée et les cicatrisations ne sont pas complètes ou peu durables.

Ces remarques ont inspiré à DAINOW [16-17] l'idée d'injecter l'acétylcholine afin de provoquer aussi longtemps qu'il est nécessaire la dilatation artériolaire pour obtenir de bonnes cicatrisations. Son expérimentation montra l'efficacité remarquable de la thérapeutique puisque 29 guérisons sur 30 cas traités furent obtenues.

Les travaux de AMADO-BORGES BAHIA [2 bis], de HOMERO-so-JOHIM [50], de J. M. ECHEVERRY [25] et de DAPOT [19] sur l'ulcère angio-neurotrophique sont venus confirmer celui de DAINOW.

2° Affections vasculaires générales

Hypertension artérielle.

Nous avons indiqué précédemment que, chez le chien, l'acétylcholine abaissait de façon constante la pression artérielle. Il n'en est pas de même chez l'homme où l'effet hypotenseur ne s'observe pas de façon régulière : chez certains individus, la chute tensionnelle est importante et prolongée, chez d'autres, au contraire, l'effet est sensiblement nul.

VILLARET, BARIÉTY, SIGISMOND BLOCH, JUSTIN-BESANÇON, LAPPAS [123] ont observé l'effet hypotenseur particulièrement important de l'acétylcholine chez une malade présentant une hypertension paroxystique par tumeur comprimant le pneumogastrique :

« En 1926 dans mon service de l'Hôpital Beaujon, une malade entre avec des crises dyspnéiques survenant

par paroxysme, s'accompagnant d'une angoisse intense et d'une élévation brutale de la pression artérielle qui passe de 17,8 à 27,11 au VAQUEZ. Cette hypertension durait 1/2 heure à 1 heure. A ce moment les oscillations étaient petites et, fait capital au point de vue pathogénique sur lequel j'ai insisté avec mes collaborateurs SIGISMOND BLOCH, BARIÉTY, LAPPAS et JUSTIN-BESANÇON, l'acétylcholine par voie intraveineuse amenait chez notre malade une chute de pression artérielle. »

Cette observation est donc très démonstrative en ce qui concerne la sensibilité de certains sujets à l'acétylcholine.

L'observation suivante de PIETRO FARNETI [29] est également caractéristique à cet égard.

« Il s'agissait d'une malade entrée dans le service pour monoparésie de la main droite avec hypertonie fonctionnelle : 10 minutes après l'injection de 0 gr. 10 d'acétylcholine, la pression artérielle descend de 180 à 130 mm. de Hg, à 115 après 20 minutes c'est-à-dire avec des différences de 50 à 65 mm. de Hg. Après un relèvement très fugace à 160 mm. la pression manométrique redescend de nouveau à 130. »

Après ces observations, citons l'opinion de VILLARET sur les sujets dont la tension n'est pas ou peu influencée par l'acétylcholine :

« Mais d'une façon générale on n'obtient ainsi qu'une légère baisse manométrique et encore, à la condition d'employer des doses très fortes du médicament. Bien plus, nous avons vu des sujets dont la tension ne

changeait pas après des injections de l'ordre de 0 gr. 40 à 0 gr. 60 par voie sous-cutanée. »

Reprenant l'étude de l'effet hypotenseur de l'acétylcholine chez l'homme, mais en administrant le produit par voie intraveineuse, GOVAERTS, GAMBIER et VAN DOOREN [41] ont confirmé les différences marquées qui existent entre les diverses réactions individuelles :

« Si l'on injecte chez l'homme de l'acétylcholine par voie intraveineuse, on constate qu'il existe entre les divers individus des différences très grandes en ce qui concerne l'action hypotensive de ce produit. Chez un grand nombre de patients on peut injecter 50 cgr. et plus à la vitesse de 10 cgr. par minute sans observer d'effet quelconque. Au contraire chez certains sujets, une dose même inférieure à 5 cgr. suffit pour provoquer de la rougeur de la face, une sensation d'angoisse et une hypotension marquée. »

L'activité d'un médicament destiné au traitement de l'hypertension ne doit pas être jugée du seul point de vue de son influence sur les chiffres manométriques. Les cliniciens ont reconnu qu'à côté de l'élévation de la tension, qui n'est que le témoin de la maladie hypertensive, il fallait accorder une grande importance à la présence de troubles subjectifs imputables à des spasmes artériels.

Dans ces incidents de l'hypertension : mouches volantes, crampes, doigt mort, etc., l'acétylcholine paraît bien donner des résultats constants :

« Par contre, en ce qui concerne l'action de ce mé-

dicament sur les **incidents ou** accidents de l'hypertension artérielle elle nous paraît et elle paraît aux autres auteurs qui se sont occupés de la question, absolument incontestable.

« C'est là une notion qu'on conçoit aisément lorsqu'on a observé comme nous sur l'animal la dilatation acétylcholinique persistante de l'artère rétinienne dans le moment même où les chiffres tensionnels sont revenus à la normale. » (VILLARET)

On peut donc considérer l'emploi de l'acétylcholine comme le traitement logique des manifestations subjectives de l'hypertension. D'autre part, il est évident que la thérapeutique vaso-dilatatrice est un excellent préventif contre les accidents graves de l'hypertension. Enfin, du point de vue de l'action sur les chiffres manométriques, on peut considérer que l'acétylcholine produit une hypotension dans tous les cas où le spasme contribue à l'élévation de la pression artérielle.

Angine de poitrine.

Dès son introduction en thérapeutique l'acétylcholine fut préconisée dans l'angine de poitrine. La diversité des formes de ce syndrome fait, cependant, qu'il est nécessaire de préciser les conditions dans lesquelles le produit donne les meilleurs résultats.

Ainsi que le fait remarquer Ed. DOUMER [22] la thérapeutique à mettre en œuvre dépend du résultat de l'examen clinique : dans tous les cas où l'on peut soupçonner une déficience de la circulation des coronaires

provoquée soit par un spasme, soit par des lésions syphilitiques ou athéromateuses, l'emploi de l'acétylcholine s'impose.

L'effet artériolo-dilatateur obtenu se traduit par la sédation des douleurs quand le produit est injecté au moment de la crise ou par l'espacement puis la disparition des phénomènes paroxystiques à la suite d'un traitement de fond.

Cette limitation de l'emploi de l'acétylcholine aux seuls cas de déficience circulatoire coronarienne peut paraître, à la vérité, trop théorique mais dans la pratique le produit peut toujours être essayé pendant plusieurs jours, sans inconvénient.

Ed. DOUMER [22] a rapporté l'observation détaillée d'un jeune homme syphilitique présentant des crises paroxystiques chez lequel un traitement spécifique un peu trop brutal créa un véritable état de mal angineux. L'acétylcholine au moment de la crise fit cesser rapidement le spasme et l'injection renouvelée deux fois par jour pendant quelque temps a fait disparaître le syndrome angoissant et a permis la reprise de la médication antisypilitique sans incident.

Par ailleurs MAURIAC et BROUSTET [78] ont eu l'occasion d'utiliser le produit chez une malade atteinte d'angor particulièrement rebelle. Le traitement chirurgical avait été envisagé à la suite de crises violentes. La mise en œuvre d'une thérapeutique spécifique et de l'acécoline ont heureusement amélioré les phénomènes paroxystiques au point que la malade demanda à quitter le service hospitalier.

De tels résultats montrent d'une façon indiscutable les bons effets qu'on peut attendre de l'emploi du produit dans des cas qui résistent bien souvent aux thérapeutiques habituelles.

4^o Indications neurologiques

Ramollissement cérébral.

La notion du spasme artériel a pris en neurologie la place que l'on sait depuis les travaux de FOIX, HILLEMANT, J. LEY.

Une lésion oblitérante d'une artère cérébrale ne peut être la seule cause de l'ictus en raison de la soudaineté des accidents. Elle ne peut non plus expliquer le caractère parfois transitoire du coma. On est donc forcé d'admettre que le déficit circulatoire dû à la lésion artérielle est, pour déterminer l'ictus, subitement aggravé par une constriction réflexe de l'artère lésée, des artérioles et des anastomoses voisines. Cette conception est en accord avec les enseignements donnés par la clinique et l'anatomo-pathologie.

Rétablir la circulation afin d'éviter la nécrobiose des tissus doit être le but de la thérapeutique et c'est pourquoi l'acétylcholine s'est révélée si utile dans le traitement du ramollissement cérébral. Les observations de THOMAS [112], FLIPO [33], MEIGNANT [80], DE SÈZE [170], etc., sont si démonstratives qu'elles confirment le rôle pathogénique du spasme artériel.

Il reste à examiner l'opportunité d'associer d'autres médicaments à l'acétylcholine dans certains ictus.

La plupart des ramollissements cérébraux et notamment ceux qui sont consécutifs à des embolies s'accompagnent d'une hypertension paroxystique due à un triple mécanisme cardiaque, vasculaire et adrénalino-sécréteur. Il s'agit bien, en l'espèce, d'une réaction de l'organisme qui lutte pour rétablir la circulation au niveau de la zone cérébrale ischémisée. En fait, tous les ramollissements à la suite desquels cette hypertension réactionnelle peut être décelée évoluent plus généralement vers la guérison tandis que ceux qui s'accompagnent pour des raisons diverses d'hypotension aboutissent plus ou moins rapidement à la mort. On comprend dès lors qu'il y ait avantage à favoriser l'élévation des chiffres manométriques ou tout au moins à empêcher l'apparition d'une hypotension. C'est dans ce but que VILLARET [123] a préconisé d'associer une très faible dose d'adrénaline à l'injection d'acétylcholine. L'hypertension adrénalinique n'empêche pas, en effet, la dilatation de l'artère rétinienne sous l'influence de l'acétylcholine; l'examen ophtalmoscopique a permis de s'en rendre compte de façon certaine.

Ce traitement ne convient évidemment que chez des individus jeunes dont l'appareil circulatoire est en bon état.

Une autre catégorie de ramollissements mérite de retenir l'attention du point de vue thérapeutique, c'est celle qui comprend les troubles circulatoires cérébraux dus à une défaillance du myocarde.

Le débit des artères diminué déjà par une lésion trombosante est assez brusquement affaibli par l'insuf-

fisance cardiaque. Là encore l'acétylcholine facilite la reprise de la circulation si l'on a soin d'associer un toni-cardiaque.

Embolie gazeuse.

ROCH [95], PRUVOST, DE SÈZE, MEYER [89] ont observé au cours d'insufflations pour pneumothorax des hémiplégies dues vraisemblablement à une embolie gazeuse des vaisseaux de la région de Rolando.

SERGEANT, BAUMGARTNER et KOURILSKY [106] ont noté des accidents analogues au cours d'une résection pulmonaire faite sous anesthésie locale.

L'emploi de l'acétylcholine est aussi logique dans l'embolie gazeuse que dans l'embolie due à la migration d'un caillot. Il semble toutefois que les résultats les meilleurs soient obtenus en injectant de fortes doses (60 cgr.) comme l'ont fait PRUVOST, DE SÈZE et MEYER [89].

Hémorragie cérébrale.

L'acétylcholine serait à déconseiller dans l'hémorragie cérébrale si des travaux récents ne nous avaient appris le bénéfice qu'on peut tirer de son emploi en l'associant à l'yohimbine. L'yohimbine a pour effet de supprimer l'action de l'acétylcholine au niveau de la circulation cérébrale comme on l'observe à l'examen ophtalmoscopique de l'artère centrale de la rétine et au contraire d'accroître ses effets vaso-dilatateurs dans le reste de la circulation périphérique (LÆPER, M. VIL-

LARET, L. JUSTIN-BESANÇON, A. LEMAIRE et R. CACHERA) [76 bis].

L'acétylcholine associée à l'yohimbine permet donc d'abaisser la pression artérielle sans dilater les vaisseaux cérébraux. Ce résultat est bien celui que doit s'efforcer d'atteindre la thérapeutique dans l'hémorragie cérébrale et méningée.

Etat de mal épileptique.

Le grand état de mal avec crises subintrantes devenu assez rare depuis l'emploi des dérivés de la malonylurée rentre, pour la plupart des auteurs, dans le cadre des troubles vasculaires du cortex. Chez l'épileptique dont les centres nerveux ne sont pas profondément altérés, l'acétylcholine a donné d'excellents résultats ce qui, dans une certaine mesure, confirme l'origine angiospasmotique de l'état de mal.

Paralysie faciale « a frigore ».

Sous ce titre, on a pris l'habitude de ranger des paralysies faciales d'étiologie indéterminée. Des observations récentes de WORMS et CHAMS [144] permettent, en raison des résultats donnés par l'acétylcholine de préciser une forme où le spasme des vasa nervorum serait en cause dans la genèse de cette affection.

Troubles de la ponction lombaire.

Nous avons vu au chapitre précédent que l'acétylcholine était un remarquable hypertenseur rachidien.

DROUET et RICHON [24] ont appliqué cette propriété au traitement préventif des accidents de la ponction lombaire. L'emploi systématique de l'acétylcholine en injection de 20 cgr. supprime les céphalées, les vertiges, les nausées, les vomissements même dans les cas où le jeûne préalable n'a pas été suivi. Après la ponction, la durée du décubitus dorsal peut même être réduite à quelques heures.

Sciatiques vaso-motrices.

On a signalé, enfin, la fréquence du spasme vasculaire dans la genèse de certaines sciatiques. A cet égard, l'influence heureuse de l'acétylcholine prend dans ces cas la valeur d'une démonstration expérimentale.

5° Indications ophtalmologiques

L'examen ophtalmoscopique de l'artère rétinienne avant et après injection d'acétylcholine a permis à VILARET, L. JUSTIN-BESANÇON et M^{me} SCHIFF-WERTHEIMER [194] de donner une nouvelle preuve des propriétés vaso-dilatatrices de la drogue. Ces mêmes auteurs, en collaboration avec GALLOIS [136], ont écrit dans les *Archives d'Ophtalmologie* :

« En utilisant une injection intramusculaire de 20 cgr. la dilatation de l'artère rétinienne s'observe d'une façon régulière. »

.....

« L'un d'entre nous a été amené avec M. BAILLIART

à examiner à l'aide de l'ophtalmoscope de Gullstrand avec mise au point binoculaire, l'aspect de l'artère rétinienne au cours d'injections intramusculaires de 0 gr. 20 d'acétylcholine, chez un sujet de 20 ans. Dans la minute qui suivait l'injection, l'examen du fond de l'œil, en vision stéréoscopique, montrait un frémissement de la paroi artérielle auquel succédait, trois minutes environ plus tard, la dilatation nette de l'artère. »

Les résultats si démonstratifs donnés par l'acétylcholine dans les oblitérations des vaisseaux rétiniens ont fait l'objet de nombreuses communications témoignant du vif intérêt qu'a suscité l'emploi d'un vaso-dilatateur aussi fidèle.

Nous ne citerons qu'une observation parmi les plus caractéristiques. Elle a été publiée récemment par GODÉCHOUX [40] : il s'agissait d'une femme de 31 ans qui subitement perdit la vision et dont l'examen montra une rétine ischémique avec des artères filiformes. La vision était réduite à la seule perception de la lumière sous l'influence probable d'une embolie avec spasmes surajoutés. Après un traitement prolongé à l'acétylcholine, la vision était améliorée progressivement jusqu'à huit dixièmes.

Cependant, pour être efficace, le traitement à l'acétylcholine doit être institué peu après le début des accidents en raison de l'extrême sensibilité à l'ischémie des tissus nerveux de l'œil. C'est ce qu'a bien démontré l'observation de BAILLIART [3] relative à une jeune fille atteinte de syndrome de Raynaud et qui subitement

perdit la vue d'un œil. Les injections d'acécoline pratiquées plusieurs jours après l'accident permirent la reprise de la circulation mais la fonction visuelle ne put être améliorée.

*Troubles de la vision
consécutifs aux intoxications par la quinine.*

Dans les intoxications par la quinine, il n'est pas rare d'observer des troubles qui paraissent dus, en partie, à une constriction des artères de la rétine. Là encore l'acétylcholine donne des résultats parfois inespérés. Tel est le cas de ce malade faisant l'objet de l'observation de WORMS et PINELLI [142-143].

*Atrophie optique
consécutive à des hémorragies abondantes et répétées.*

F. TERRIEN [110] a attiré l'attention sur le fait qu'à la suite d'hémorragies répétées, on pouvait parfois constater des troubles visuels dûs à l'ischémie de la rétine que vient compliquer souvent un spasme de l'artère centrale. Dans ces conditions, le spasme prend naissance alors que les chiffres de la pression sont fortement abaissés. Malgré l'hypotension, l'acétylcholine doit être injectée à la dose de 20 cgr. le plus rapidement possible après l'accident.

Le travail de TERRIEN est d'ailleurs à rapprocher de celui de Roger et Crémieux [97] sur les ramollissements cérébraux consécutifs à d'importantes spoliations sanguines. L'origine des troubles est semblable : le

spasme et l'ischémie sont alors localisés au niveau du cerveau et justifient également l'emploi de l'acétylcholine.

De ces faits nous rapprocherons encore l'observation de TROCMÉ [115] relative à un cas de rétinite albuminurique chez une femme hypertendue ayant constaté une chute brusque et importante de son acuité visuelle. Le traitement vaso-dilatateur a produit une amélioration considérable.

Dans la cécité corticale l'acétylcholine donne également d'excellents résultats comme l'ont indiqué LAIGNEL-LAVASTINE, BAILLIART, BOQUIEN [58] et ROSNOBLET [98].

Enfin TERRIEN [110 *bis*] a pu noter une très nette amélioration dans un cas de thrombose veineuse traité par l'acétylcholine.

On conçoit aisément qu'à cette activité si impressionnante et si spécifique, se lie l'intérêt diagnostique de l'acétylcholine. C'est précisément à ce sujet que de SAINT-MARTIN [100] a consacré un très intéressant mémoire paru dans les *Annales d'oculistique*.

Glaucome aigu et chronique.

L'élévation de la tension intra-oculaire qui caractérise le glaucome paraît, pour certains auteurs, liée à une dysfonction glandulaire avec hypersympathicotonie; ce trouble par son action sur le ganglion ciliaire déterminerait les phénomènes paroxystiques oculaires.

Pour produire des effets utiles dans cette indication l'acétylcholine doit être associée aux instillations de pilocarpine. En effet, M. VILLARET, VELTER, L. JUSTIN-BESANÇON et M^{lle} OSTWALT [138] ont montré :

— Que la pilocarpine seule ne détermine qu'une chute très transitoire de la tension oculaire;

— Que l'acétylcholine seule améliore la tension artérielle et laisse remonter la tension oculaire;

— Mais que, par contre, l'association thérapeutique détermine une chute rapide de la tension oculaire et que celle-ci se maintient à la normale de façon permanente pendant tout le temps que dure le traitement.

MAZEYRIE [79], qui a consacré sa thèse à la thérapeutique du glaucome aigu, a lui-même utilisé l'association acétylcholine-pilocarpine et a signalé la constance des bons résultats que l'on peut en attendre.

Migraine ophtalmique.

On admet, en général, que la migraine ophtalmique est due à un angiospasme cortical. Des preuves de cette pathogénie résident dans la nature des troubles dont s'accompagnent les crises et aussi dans la coexistence chez certains migraineux de maladies d'origine angiospasmodique nettement établie.

Aussi DEJEAN [21] eut-il l'idée d'utiliser l'acétylcholine au début du scotome scintillant afin de rétablir la circulation corticale. Ses premiers essais furent très démonstratifs : l'acétylcholine à la dose de 10 cgr. administrée dans ces conditions arrêta l'évolution des crises ou même les prévint lorsque quelques symptômes permirent de prévoir leur début.

En outre, et ainsi que le faisait remarquer DEJEAN dans un récent travail, l'acétylcholine utilisée comme traitement de fond modifie le terrain migraineux et fait disparaître la maladie.

Par ailleurs, PASTEUR VALLERY-RADOT [87] a reconnu cette efficacité de l'acétylcholine dans les crises de migraine au cours d'une discussion à la Société Médicale des Hôpitaux. La spécificité de cette action vient confirmer l'origine spasmodique de la migraine soutenue en 1925 par cet auteur dans un important rapport.

Amblyopie toxique éthylique.

Des essais thérapeutiques au moyen de l'acétylcholine ont été tentés dans l'amblyopie toxique : BONNEFON [8] a indiqué les résultats vraiment surprenants qu'il a obtenus dans ces conditions. L'amélioration de la vision, diminuée brusquement et d'une façon si angoissante pour le malade, est immédiate.

De toute évidence, les effets obtenus sont meilleurs lorsqu'ils s'accompagnent d'une cure de désintoxication observée rigoureusement.

Rétinite circinée.

E. REDSLÖB [93] a rapporté à la Société d'Ophtalmologie de Paris l'observation d'une malade atteinte de rétinite circinée, traitée avec succès par l'acétylcholine. L'essai de ce médicament artério-dilatateur lui aurait été suggéré par l'étude anatomo-pathologique publiée par MORAX (*Annales d'oculistique*, 1926, t. CLXIII)

d'un cas de dégénérescence circonécée de la rétine où « l'auteur considère comme lésions primitives une angiosclérose localisée déterminant des lésions lacunaires et des exsudations dans les couches internes de la rétine ». La sclérose intéresse uniquement certaines parties des artères temporales et non la branche artérielle toute entière.

L'acuité visuelle qui était tombée à droite à 5/10 et à gauche à 4/10 est remontée à la suite de huit injections d'acécoline à 9/10 à droite, à 6/10 à gauche.

L'acuité visuelle qui avait baissé de nouveau six semaines après l'interruption de la médication acétylcholinique revint au degré acquis, dès la reprise de cette thérapeutique.

6° Indications oto-rhino-laryngologiques

Vertiges, bourdonnements d'oreilles, surdité.

Certains vertiges, bourdonnements d'oreilles et même certaines surdités ont été depuis longtemps attribués à des spasmes vasculaires.

BÉNECH [5] a injecté systématiquement l'acétylcholine dans tous les cas qui lui ont été soumis et il a pu observer de très beaux résultats, notamment dans les vertiges. Il a montré qu'il était impossible de déterminer par avance, au moyen de l'examen clinique, les formes de ces troubles qui étaient plus particulièrement justiciables du produit. C'est pourquoi il conclut que l'on doit toujours tenter des essais qui permettent non

seulement de préciser l'origine spasmodique des troubles constatés, mais encore d'appliquer une thérapeutique logique et très active.

Rhinites atrophiques.

Les effets bien connus de certains excitants du parasympathique dans les rhinites atrophiques ont amené GUNS et COËNE [44] à expérimenter l'acétylcholine. Le traitement qu'ils ont proposé consiste en applications locales du produit, pratiquées tous les deux jours, après badigeonnages à l'acide lactique à 2 %.

Dès le début du traitement, on observe une augmentation des sécrétions nasales et, progressivement, une disparition des croûtes et de l'odeur de punaisie. La muqueuse reprend son aspect normal. Ajoutons que les piqûres d'acétylcholine permettent d'obtenir des résultats à peu près comparables comme l'a signalé WORMS [141].

Enfin l'association des piqûres à un traitement local antimicrobien s'est montrée très active entre les mains d'HALPHEN et de DJIROPOULOS [46-47].

7° Indications gastro-entérologiques

Atonie de la vésicule biliaire.

Ainsi que nous l'avons indiqué au début de cette étude, l'acétylcholine est un puissant excitant de la musculature lisse. L'effet porte notamment sur la vésicule

biliaire, les canaux pancréatiques et peut être aussi sur le canal cholédoque.

L'analyse du suc duodénal prélevé au moyen du tube d'Einhorn après injection intraveineuse de 5 à 10 cgr. d'acétylcholine montre, d'après LÉPER, LEMAIRE et DANY [71], la présence de bile B et une très nette augmentation de la teneur en lipase par rapport à celle du suc prélevé avant injection.

L'acétylcholine est donc indiquée dans les atonies vésiculaires, les ictères catarrhaux et les inflammations couplées du foie et du pancréas.

Hypochlorhydrie.

Dans certaines conditions précisées par FAROY et DERON [30] (injection de 20 à 40 cgr.) et répétition de ces injections pendant 15 jours, l'acétylcholine élève constamment le taux d'acidité du suc gastrique chez les hypochlorhydriques; le plus souvent cette amélioration est durable et dans les cas peu fréquents où elle ne se maintient pas, une nouvelle série de piqûres amène rapidement la sécrétion à la normale. Dans les anachlorhydries vraies liées à des lésions profondes de la muqueuse, l'acétylcholine n'a aucune influence.

Occlusion intestinale.

Des recherches physiologiques ayant établi que l'acétylcholine excite le péristaltisme intestinal tant sur l'organe isolé que sur l'animal observé aux rayons X, LAWRENCE ABEL [60] et après lui KENNETH HERITAGE

[54] l'ont utilisée dans différents cas de parésie et de paralysie intestinale. Ces auteurs rapportent de nombreuses observations favorables à ce produit employé dans les sténoses spasmodiques post-opératoires de l'intestin, l'iléus paralytique. La posologie à laquelle ils se sont ralliés a été celle de 20 cgr. d'acétylcholine en injections sous-cutanée ou intramusculaire dès que le diagnostic a été posé et de 10 cgr. toutes les heures pendant six heures.

8° Indications diverses

Ulcères des moignons.

Ainsi que nous l'avons mentionné à propos du traitement des troubles vasculaires des membres, il arrive fréquemment qu'à la suite d'une intervention chirurgicale pour artérite on observe la formation d'ulcères des moignons malgré la sympathectomie périartérielle. VILLARET et L. JUSTIN-BESANÇON [128] ont indiqué dès leurs premiers travaux sur l'acétylcholine l'influence favorable du produit dans ces plaies atones.

Ulcérations diabétiques.

Cette indication offre beaucoup d'analogie avec la précédente. WYSS-CHODAT [145] a publié une observation concernant une large ulcération scrotale d'origine diabétique traitée par injection d'acétylcholine avec un succès complet.

Pemphigus.

Certains types de pemphigus peuvent être rapprochés des troubles cutanés trophiques et, à ce titre, sont justiciables de l'acétylcholine ainsi que l'a démontré l'observation de Lefèbvre [61].

Sclérodermies.

L'induration cutanée progressive qui est un caractère commun à toutes les formes de sclérodermies n'est pas ou peu influencée par le traitement à l'acétylcholine.

Cependant les douleurs et les phénomènes d'acroasphyxie liés au rétrécissement des artères et des artérioles sont considérablement améliorés. Ces seuls résultats justifient l'emploi constant de l'acétylcholine en association avec les thérapeutiques habituellement utilisées contre le cartonnage du derme.

Différents cas cités par GOUGEROT et BURNIER [42], GAUCH, SOHIER et de COURRÈGES [37] PETGES, LECOULANT et DELAS [88], SAUCIER [103] ont bien mis en évidence le précieux bénéfice que l'on peut tirer de l'acétylcholine.

Acrodynie.

Cette maladie infantile semble en recrudescence depuis quelques années. Les troubles nerveux généraux, les troubles moteurs, les douleurs cutanées dont elle s'accompagne, paraissent pour certains auteurs dus à la présence d'un virus neurotrope.

Il n'est pas rare d'observer, en outre, des troubles

trophiques graves pouvant amener la chute d'orteils. C'est contre ces accidents manifestement liés à une déficience circulatoire que l'acétylcholine fut préconisée par LELONG et ODINET [62]. Depuis la parution de ce premier travail, différents auteurs, et notamment NOBÉCOURT et KAPLAN [83], CHARLEUX [11], LEREBoullet [66] ont publié les bons résultats qu'ils avaient obtenus.

La posologie dont il est fait état dans ces études est assez variable. Cependant CHARLEUX injecta 10 cgr. par jour chez un enfant de 4 ans et put constater l'influence favorable due à l'amélioration circulatoire des extrémités. Son observation a montré, en outre, la parfaite innocuité de l'acétylcholine chez l'enfant.

Coliques de plomb.

Cette manifestation excessivement pénible de l'intoxication saturnine a été attribuée à un spasme vasculaire localisé. L'influence de ce dernier sur les chiffres de la tension est d'ailleurs variable suivant les cas. L'expérience a montré que l'acétylcholine constituait, à l'heure actuelle, la meilleure thérapeutique de ces douleurs paroxystiques, à condition toutefois d'être utilisée à doses fortes (60 cgr. à 1 gr. dans les 24 heures par injections répétées de 20 cgr.).

Crises gastriques du tabès.

Elles peuvent être rapprochées des coliques de plomb par certaines analogies cliniques. Il est même intéres-

sant du point de vue de la pathogénie de noter les effets semblables produits par l'acétylcholine dans ces deux syndromes solaires : GUTMANN [45] a signalé en effet dès 1929 le succès thérapeutique que lui avait donné le produit dans les crises gastriques du tabès.

Hyperhidroses.

Les sueurs profuses constituent une complication pénible des états tuberculeux et contribuent à l'affaiblissement du malade. Sur les anhydrotiques qui leur sont habituellement opposés, l'acétylcholine présente les avantages d'une parfaite tolérance et d'une grande efficacité.

Une remarque importante s'impose cependant quant à la posologie du produit dans cette indication. Ainsi que l'ont montré VILLARET et EVEN [124] les résultats les meilleurs sont obtenus avec des doses faibles de l'ordre de 2 à 4 cgr. dans les 24 heures.

Cette action, favorable dans plus de 80 % des cas, n'a pas été expliquée jusqu'à maintenant : il semble toutefois qu'avec de faibles doses l'effet du produit soit inversé.

L'une des caractéristiques les plus frappantes de cette thérapeutique, est la prolongation de son action. Dans les cas défavorables, dès le début, il est inutile de continuer les injections.

Ankyloses et arthrites post-traumatiques.

Les observations récemment publiées par R. FIS-

CHER [32] prouvent l'influence très favorable qu'exerce l'acétylcholine dans les ankyloses post-traumatiques soit après une fracture articulaire soit après une immobilisation prolongée (appareil plâtré par exemple).

Raideur, ostéoporose, douleurs, résultent, pour la plupart des auteurs, de troubles sympathiques auxquels s'ajoutent des troubles circulatoires. C'est en tenant compte de ces derniers et des résultats de la sympathectomie que R. FISCHER, par similitude d'action, a essayé l'emploi de l'acétylcholine.

Illustrant l'action de ce médicament à la période d'ankylose l'auteur rapporte différents cas et notamment le suivant : il s'agit d' « une fracture du tibia et du péroné basse, fracture haute du fémur ignorée les premiers temps. Immobilisation plâtrée et extension deux mois. Quatre mois après, légère raideur du genou qui ne peut être fléchi à plus de 25 %. Douleurs vives au col du fémur. Traitement à l'acétylcholine (deux mois). Trois semaines après le début, l'ankylose du genou a disparu. Flexion et extension totales. Ankylose de la cheville entièrement réduite après un mois. La marche n'est pas douloureuse et peut être d'une durée assez longue ».

En ce qui concerne l'effet de l'acétylcholine administrée préventivement l'observation suivante nous paraît très démonstrative.

« M... 35 ans, maçon, fait une chute sur le genou droit en courant. Grosse hémarthrose, la radiographie montre une fracture longitudinale de la rotule. Traite-

ment à l'acétylcholine. Sortie du plâtre un mois après. En sortant du plâtre il peut fléchir et étendre la jambe, un mois et quinze jours après le malade a repris son métier de maçon. »

En raison des bons résultats acquis à la faveur de l'acétylcholine l'auteur conclut :

« Tout traumatisme articulaire ou toute immobilisation d'un membre pouvant entraîner l'ankylose de l'articulation est justiciable du traitement acétylcholinique. Ce traitement doit être institué dès les premiers jours qui suivent l'immobilisation et prolongé selon l'état de l'articulation.

.....

« La dose pour un traitement est de 15 à 20 ampoules de 0.10 et je la crois susceptible d'être augmentée dès les premiers jours de l'immobilisation quand il y a lieu de craindre un retard quelconque. »

Quant au mécanisme d'action de l'acétylcholine, FISCHER l'attribue aux propriétés artériodilatatrices de la drogue qui s'opposent à la vaso-constriction des régions traumatisées et « à un effet profond et prolongé sur le métabolisme du calcium et l'alcalinité réelle du sang (pH et réserve alcaline) ».

*Intérêt de l'acétylcholine au point de vue
du diagnostic de certaines affections vasculaires.*

L'acétylcholine dont les propriétés artériolo-dilatatrices sont bien établies, est maintenant utilisée pour préciser certains diagnostics.

C'est certainement lorsqu'il s'agit d'apprécier l'état

fonctionnel des artères des membres avant l'acte opératoire qu'elle rend les plus grands services puisqu'elle permet des amputations économiques. Nous avons insisté assez longuement sur les avantages de l'épreuve à propos du traitement des artérites; nous n'y reviendrons pas ici. Il en sera de même en ce qui concerne l'origine artérielle ou veineuse de certains troubles vaso-moteurs dûs au syndrome de Raynaud ou aux acrocyanoses.

L'augmentation du calibre des artères rétinienne obtenue avec l'acétylcholine est beaucoup plus importante et plus prolongée que celle qui est due à l'inhalation de nitrite d'amyle. De tels avantages ont fait que le test à l'acétylcholine s'est substitué en ophtalmologie à l'ancienne épreuve classique. La même substitution s'est d'ailleurs opérée en oto-rhino-laryngologie pour déterminer l'origine spasmodique vasculaire de certains bourdonnements, vertiges ou surdités.

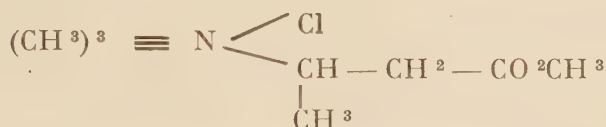
Enfin nous avons vu que l'expression des canaux bilio-pancréatiques à la suite de l'injection d'acétylcholine permettait un prélèvement rapide du liquide duodénal.

CHAPITRE II

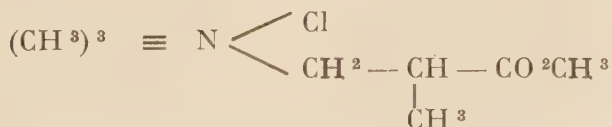
Méthylacétylcholine

1^o PROPRIETES CHIMIQUES

Sur la molécule de l'acétylcholine on peut fixer un radical méthyle dans les deux positions α et β . On obtient ainsi l' α -méthylacétylcholine dont le chlorure a pour formule :



ou la β -méthylacétylcholine ayant la formule suivante (chlorure) :



Les deux méthylacétylcholines ont des propriétés chimiques très voisines.

Elles se présentent sous la forme de poudres cristallines blanches extrêmement solubles dans l'eau. Comme l'acétylcholine elles s'hydrolysent très rapidement en solution aqueuse.

2° PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

HUNT [152], le premier, a mis en évidence les propriétés hypotensives de l' α -méthylacétylcholine administrée par voie parentérale et par voie digestive.

Par voie sous-cutanée cette substance provoque chez l'animal un abaissement de la pression artérielle de très longue durée, c'est ainsi que HUNT [152] a montré qu'une dose de 0 mgr. 65 par kg. détermine une hypotension égale à la moitié de la pression artérielle primitive. Les chiffres manométriques ne reviennent à la normale qu'au bout de 1 h. 20.

Dans une autre expérience, une dose plus élevée (3 mgr. 2 par kilogramme) a provoqué une chute de tension à environ un quart de son niveau primitif; une heure plus tard la pression était encore près de son niveau le plus bas.

L'auteur a noté :

a) Que l'injection sous-cutanée d'atropine empêche l'effet dépresseur de l' α -méthylacétylcholine sur la pression artérielle;

b) Que par voie digestive (la drogue étant introduite dans l'estomac à l'aide d'une sonde œsophagienne) l' α -méthylacétylcholine provoque aussi une chute marquée

de la pression sanguine. L'hypotension s'installe doucement; c'est ainsi que 36 mgr. par kilogramme chez le chat, provoquent en une demi-heure une chute de pression égale au tiers environ des chiffres initiaux. Au cours de l'heure suivante la tension s'élève progressivement. L'Atropine administrée avant que les chiffres tensionnels aient atteint leur niveau normal provoque une élévation immédiate de la pression.

c) Avec des doses importantes d' α -méthylacétylcholine la chute de la pression est rapide et elle s'accompagne d'un ralentissement cardiaque;

d) Le rythme du cœur n'est pas régulièrement affecté par des doses relativement faibles d' α -méthylacétylcholine quoique ces doses déterminent une chute de pression importante.

En reprenant l'étude physiologique de cette substance, VILLARET [164] et ses collaborateurs ont précisé les conditions expérimentales dans lesquelles on observe une chute de tension. Ils ont, en outre, décrit les caractères de l'hypotension.

Ces auteurs ont expérimenté sur le chien. L' α -méthylacétylcholine est introduite directement dans l'intestin grêle. A cet effet, sur l'animal chloralosé, on pratique une petite ouverture de la paroi abdominale, on y attire la première anse jéjunale sur laquelle on pratique une boutonnière juste suffisante pour laisser le passage d'une fine sonde qui servira à introduire la méthylacétylcholine dans la lumière intestinale. Cette technique a l'avantage de permettre la mesure très exacte du temps qui s'écoule entre le moment de l'injection et le

début des effets de la drogue. L'expérience suivante faite par VILLARET, L. JUSTIN-BESANÇON, CACHERA [166] établit de façon très démonstrative l'action dépressive du produit sur la pression artérielle.

« Une dose de 40 mgr. par kilogramme détermine une chute de la pression artérielle qui débute pour ainsi dire immédiatement après l'introduction de la substance, s'accroît très rapidement dès la deuxième seconde et est maxima au bout d'une minute : la pression artérielle tombe ainsi de 14 à 8 cm. Par conséquent, l'absorption de la substance par l'épithélium intestinal est extrêmement rapide et le délai indiqué dans l'expérience préliminaire de HUNT (une demi-heure) semble due à ce que l'administration de la substance a été faite par voie buccale au lieu d'être portée directement au contact de l'épithélium intestinal. A partir du moment où l'effet vasculaire maximum est produit, la pression artérielle reste exactement au même niveau pendant 1 h. 45 (temps qu'a duré l'enregistrement). Elle est donc extrêmement prolongée. Une dose plus élevée (70 mgr. par kilogramme) détermine une chute aussi rapide mais plus prononcée encore, la pression tombant de 10 cm. à 3,5 cm. Enfin l'introduction d'une dose encore plus forte (100 mgr. par kilogramme) détermine une chute extrêmement rapide de la pression artérielle qui tombe de 11,5 cm. à 3,5 cm. »

L' α -méthylacétylcholine détermine donc un abaissement de la pression artérielle dont les caractères les plus remarquables sont : une apparition précoce, une durée prolongée. Ajoutons que la chute de tension ne

s'accompagne ni de troubles respiratoires ni de troubles cardiaques. Tout au plus, VILLARET et ses élèves ont-ils noté une légère diminution des dénivellations systo-diastoliques avec de petites et moyennes doses.

VILLARET [161] et ses élèves ont également expérimenté par voie sous-cutanée, ils ont noté que l'injection d' α -méthylacétylcholine à la dose de 0 mgr. 4 par kilogramme d'animal provoque une hypotension artérielle de longue durée, du même ordre de grandeur que celle qui est obtenue par voie digestive. Chez l'homme l' α -méthylacétylcholine provoque comme chez l'animal l'abaissement des chiffres tensionnels, nous en empruntons la preuve à VILLARET et ses collaborateurs [161] :

Dose de méthylacétylcholine		Pression artérielle	
M. Za	0 gr. 01	avant l'injection	14 / 10
		15' après	13 / 10
		1 h. »	12.5 / 9.5
		2 h. »	13.5 / 10
Melle He	0 gr. 03	avant l'injection	15 / 9
		15' après	11 / 7
		1 h. »	13 / 8

Comme l'ont fait remarquer ces auteurs, il est intéressant de noter que « l'injection d' α -méthylacétylcholine détermine chez l'homme normal une hypotension en général très nette à des doses infiniment moindres que celles employées couramment avec l'acétylcholine »; il faut, en effet, 2,5 mgr. de méthylacétylcholine pour provoquer des modifications manométriques appréciables alors qu'avec l'acétylcholine il faut 20 ou 40 mgr.

Notons enfin que l' α -méthylacétylcholine dilate l'artère rétinienne du chien (VILLARET, L. JUSTIN-BESANÇON, M^{me} SCHIFF-WERTHEIMER et GALLOIS) [136].

HUNT [152], le premier, a également expérimenté la β -méthylacétylcholine. D'après lui ce produit serait moins actif que l' α -méthylacétylcholine et, de plus, il perdrait son activité lorsqu'on renouvelle les doses.

La comparaison que cet auteur a fait de l' α et de la β -méthylacétylcholine semble avoir perdu de sa valeur depuis que MAJOR et CLINE ont montré qu'au cours de la synthèse faite dans certaines conditions il peut se produire une isomérisation donnant finalement un mélange d' α et de β -méthylacétylcholine. Les recherches faites par SIMONART [156] sur l'animal ont d'ailleurs confirmé cette hypothèse puisqu'elles ont montré que la β -méthylacétylcholine pure était douée de remarquables propriétés hypotensives :

« Les solutions d'acétyl- β -méthylcholine ont été injectées dans la lumière du duodénum de chats décérébrés ou sous éther. Un mgr. a produit chez des animaux pesant 2 à 3 kg. une hypotension prolongée.

« L'injection sous-cutanée d'acétyl- β -méthylcholine à doses allant jusqu'à 1 mgr. a produit régulièrement de l'hypotension. »

OSLER ABBOTT [154] a expérimenté la β -méthylacétylcholine chez l'homme normal par voie digestive : il a montré que ce produit était actif avec des doses 10 et 50 fois supérieures à celles qui étaient données par voie sous-cutanée.

Cette hypotension comme celle qui est provoquée par l'acétylcholine est due à une dilatation artériolaire bien mise en évidence par l'examen ophtalmoscopique de l'artère centrale de la rétine.

Une nouvelle preuve de cette artério-dilatation a été donnée par COMROE et STARR [151] en expérimentant sur la grenouille et le lapin.

COMROE et STARR [151] ont montré, en outre, que les effets de la β -méthylacétylcholine étaient en tous points semblables à ceux qui suivent l'excitation du nerf vague : ralentissement du rythme cardiaque et diminution de l'amplitude des contractions du cœur.

Des recherches cliniques effectuées par OSLER ABBOTT [154] il ressort que l'effet prédominant de la β -méthylacétylcholine sur le tractus gastro-intestinal est d'augmenter le péristaltisme et le tonus des contractions. Il en a donné une démonstration par deux méthodes :

A) Injection de β -méthylacétylcholine et examen aux rayons X des sujets ayant absorbé un repas baryté.

B) Enregistrement direct des mouvements péristaltiques par un dispositif spécial. Pour l'étude de la motilité gastrique, il a introduit dans l'estomac un ballon de caoutchouc rempli d'eau et relié par un tube souple à un flacon rempli du même liquide jusqu'à une certaine hauteur; ce flacon est lui-même en communication avec un tambour de Marey muni d'un style enregistreur marquant sur un cylindre les variations de volume du ballon gastrique et, par là même, les contractions stomacales.

Sur 5 sujets ayant reçu 10 mgr. de β -méthylacétylcholine par voie sous-cutanée, 3 d'entre eux ont montré aux rayons X une évacuation gastrique accélérée; chez les deux autres aucune modification du transit stomacal ne fut observé par radioscopie, mais dans les mêmes conditions ils accusèrent au cours de l'expérience du ballon gastrique une très nette augmentation du tonus stomacal.

OSLER ABBOTT [154] a, de plus, démontré que l'action de la β -méthylacétylcholine sur la motilité gastrique varie avec les conditions physiologiques de l'estomac : quand cet organe est vide les contractions sont diminuées, quant au contraire, il est en état de réplétion, le tonus et le péristaltisme sont augmentés.

Enfin l'examen aux rayons X de la motilité intestinale après absorption de mets barytés et administration de β -méthylacétylcholine soit par voie sous-cutanée, soit par voie digestive a permis à OSLER ABBOTT [154] d'observer une augmentation du péristaltisme et du tonus des muscles intestinaux.

D'après SIMONART [156], la β -méthylacétylcholine détermine la mort du chat par arrêt respiratoire à la dose de 50 mgr. par kilogramme injectée par voie sous-cutanée. C'est dire que le rapport

dose active

dose toxique

est vraiment faible.

3^o PROPRIETES THÉRAPEUTIQUES

De ses observations expérimentales, OSLER ABBOTT [154] a déduit que la β -méthylacétylcholine est un puissant excitant de la motricité gastro-intestinale et que, de son emploi, on pouvait tirer un bénéfice en gastro-entérologie. C'est ainsi qu'il l'a utilisé dans le traitement de la constipation et dans les distensions intestinales post-opératoires.

Dans la constipation, sans doute d'origine spasmodique ou d'origine atonique par hypo-excitabilité des nerfs intestinaux, la β -méthylacétylcholine administrée per os serait laxative à un taux n'excédant pas un gramme. La posologie varie d'ailleurs avec la sensibilité du sujet.

Dans 9 cas sur 14, de distensions intestinales post-opératoires, la β -méthylacétylcholine aurait paré aux troubles si pénibles de l'atonie intestinale, favorisant l'évacuation des gaz par le rectum et, par voie de conséquence, le météorisme abdominal.

CHAPITRE III

Recherches personnelles

L'exposé que nous avons fait, au chapitre précédent, des résultats obtenus d'une part avec l' α -méthylacétylcholine et, d'autre part, avec la β -méthylacétylcholine montre que ce dernier produit est le plus actif au point de vue de l'action sur les chiffres de la tension artérielle et sur le système vasculaire.

Nous avons donc repris l'étude de la β -méthylacétylcholine dans le but de vérifier certaines données fournies par les travaux précédemment cités et de chercher à apprécier son activité sur les pressions rachidienne et veineuse et sur le tonus de la vésicule biliaire et de l'intestin.

Comme nous le montrerons par l'interprétation de nos graphiques, la β -méthylacétylcholine offre une étonnante similitude de propriétés avec l'acétylcholine; mais à des doses égales les différents effets observés sont beaucoup plus marqués avec la β -méthylacétylcholine qu'avec l'acétylcholine.

Bien entendu, nous ne pouvons pas conclure à l'inté-

rêt thérapeutique de la β -méthylacétylcholine. Il faut que l'expérimentation clinique vienne confirmer nos résultats et l'on sait combien sont différentes, parfois, les réactions observées sur l'animal d'expérience et sur l'homme.

A. INFLUENCE DE LA β -MÉTHYLACÉTYLCHOLINE SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE DU CHIEN.

Nous avons effectué tous nos essais sur le chien anesthésié au chloralose, les vagues étant intacts, la respiration naturelle. La pression carotidienne a été prise à l'aide du manomètre de Ludwig.

1° *Par voie sous-cutanée.*

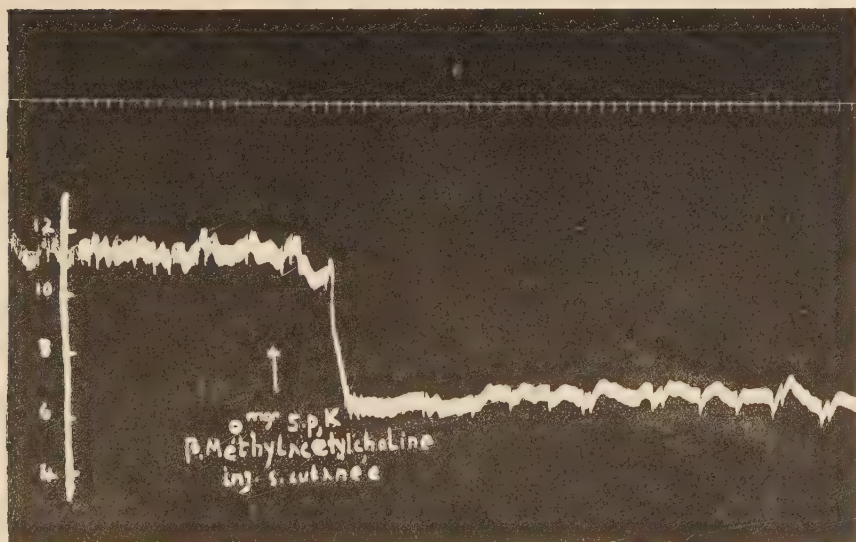


Fig. 1. Pression artérielle.

Chien mâle, 12 kg. 200. Anesthésie chloralose 0,10 par kg. Respiration naturelle, vagues intacts. De haut en bas : temps en secondes, pression carotidienne ∫ injection sous-cutanée de β -méthylacétylcholine à la dose de 0 mgr. 5 par kg.

A la dose de 0 mgr. 5 par kilogramme la β -méthylacétylcholine provoque une baisse assez rapide de la tension. Après 5 secondes, la pression artérielle tombe de 12 cm. à 10, puis à 6 cm. après 7 secondes pour demeurer à ce chiffre pendant 1 h. 10.

Pendant tout le temps de l'enregistrement le tracé montre une allure parfaitement régulière, à peine note-t-on de faibles dénivellations systo-diastoliques.

Lorsque la pression artérielle a repris son chiffre normal les injections successives de doses plus fortes (1 mgr. et 1 mgr. 5 par kilogramme) déterminent une hypotension avec un tracé sensiblement stabilisé au niveau correspondant à 6 cm.

2° *Par voie intrajéjunale.*

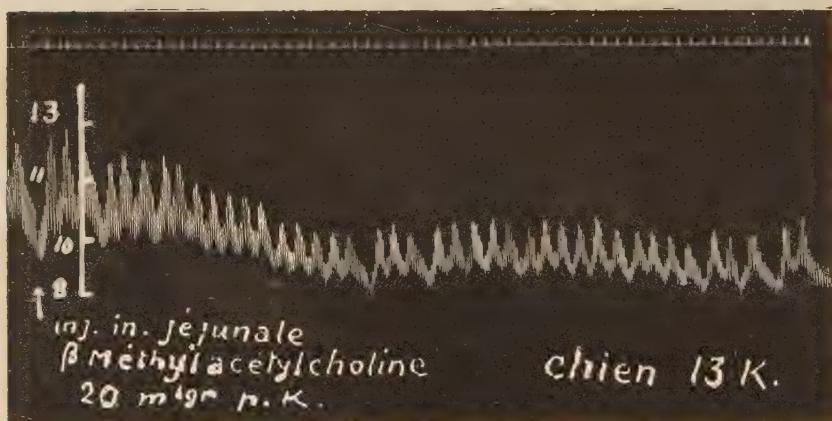


Fig. 2. Pression artérielle.

Chien mâle 13 kg. Anesthésie chloralose 0,10 par kg. Respiration naturelle, vagues intacts. De haut en bas : temps en secondes pression carotidienne, ↑ injection intrajéjunale de β -méthylacétylcholine à la dose de 20 mgr. par kg.

Suivant la méthode de Villaret, L. Justin-Besançon et Cachera [164] des solutions de β -méthylacétylcholine ont été injectées dans la lumière du duodénum.

20 mgr. par kilogramme provoquent une hypotension qui s'établit de façon très progressive et dont la durée est très prolongée. C'est ainsi que la pression artérielle tombe de 13 à 8 en 2 minutes $1/2$ et demeure à ce chiffre pendant 35 minutes.

Là encore pendant tout le temps de l'enregistrement l'inscription montre une allure parfaitement normale avec des oscillations du premier et du second degré sans troubles cardiaques ou respiratoires.

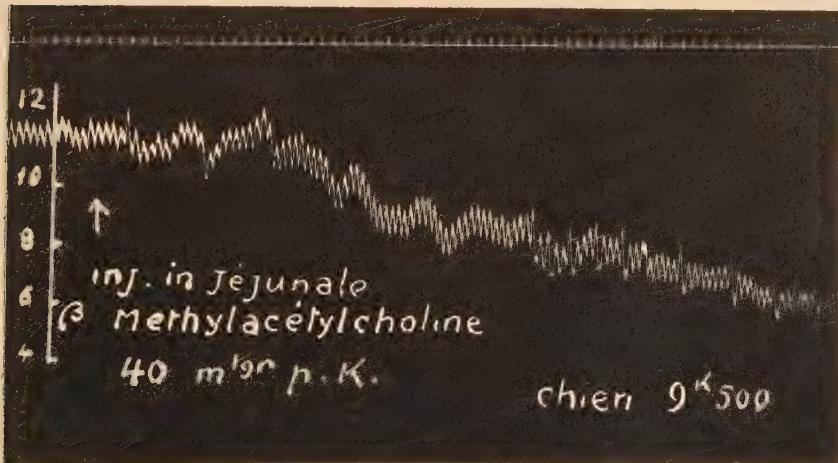


Fig. 3. Pression artérielle.

Chien mâle, 9 kg. 500. Anesthésie chloralose 0,10 par kg. Respiration naturelle, vagues intacts. De haut en bas : temps en secondes, pression carotidienne, ↑ injection intrajéjunale de β -méthylacétylcholine à la dose de 40 mgr. par kg.

A dose plus élevée (40 mgr. par kilogramme), l'hypotension a sensiblement la même allure que précédemment : de 12 elle tombe à 6, mais sa durée est beaucoup plus prolongée (1 h. 25).

L'injection intraveineuse préalable d'ésérine à la dose de 1 mgr. pour des chiens de 8 à 15 kg. rend plus durable l'hypotension provoquée par l'acétylcholine mais ne modifie en rien celle déterminée par la β -méthylacétylcholine.

L'injection intraveineuse de sulfate d'atropine à la dose de 1 mgr. par kilogramme d'animal transforme l'hypotension en hypertension.

A noter que l'injection de β -méthylacétylcholine s'accompagne surtout pour les fortes doses (2 mgr. par kg.) de salivation, de sécrétion lacrymale abondantes et de diarrhée.

Tous les expérimentateurs sont d'accord pour admettre qu'en ce qui concerne l'acétylcholine administrée par voie intraveineuse à hautes doses chez l'animal l'hypotension relève, pour une faible part, d'un ralentissement du cœur et surtout d'une vaso-dilatation intense. Pour la β -méthylacétylcholine, SIMONART [156], a démontré que l'hypotension n'était due qu'à une vaso-dilatation. Quant à la prolongation de l'hypotension, elle résulterait de la destruction moins rapide de la drogue dans le sang.

Personnellement sur le cœur isolé d'escargot plongé dans la solution de BINET nous avons étudié l'influence de la β -méthylacétylcholine. L'addition de 3 + 5 + 20 gouttes d'une solution à 1 pour 1000 ne produit au-

cune modification du rythme et de la contraction cardiaque.

B. ACTION DE LA β -MÉTHYLACÉTYLCHOLINE
SUR LA PRESSION RACHIDIENNE
ET SUR LA PRESSION VEINEUSE.

Nous décrirons successivement l'appareillage que nous avons utilisé pour cette étude, notre technique expérimentale et le résultat de nos essais avec la β -méthylacétylcholine.

L'appareil dont nous avons fait usage est celui qui a été mis au point par M. le P^r agrégé A. LEMAIRE [74] pour ses études sur les variations simultanées de la tension du liquide céphalo-rachidien et de la pression veineuse sous l'influence d'agents pharmacodynamiques divers.

Il se compose essentiellement d'un double manomètre à eau permettant l'inscription simultanée de la pression rachidienne et de la pression veineuse.

Chaque manomètre est constitué par un tube de verre dont le diamètre intérieur est de 4 mm. environ; de cette façon 1 cc. d'eau occupe une hauteur de 6 cm.

La partie inférieure de ce tube est coudée, c'est par cette extrémité qu'on effectue le remplissage, sans bulle d'air, du tube.

Le flotteur en verre étiré est cylindrique, sa hauteur est de 5 cm. Son extrémité supérieure porte une tige creuse en aluminium, aussi légère que possible, qui soutient le style inscripteur. Un système de guidage force

ce style à se mouvoir dans un plan rigoureusement vertical contre le cylindre enregistreur.

Pour l'inscription de la pression rachidienne la technique que nous avons suivie est la suivante : sur le chien anesthésié au chloralose et placé en décubitus latéral horizontal on pratique une ponction sous-occi-

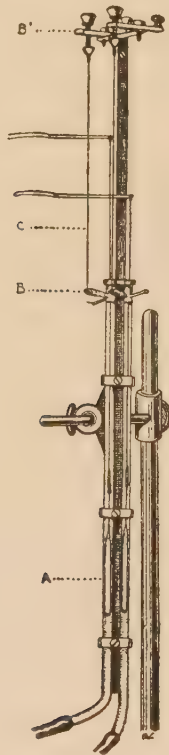


Fig. 4. Double manomètre à eau permettant l'inscription simultanée de la pression rachidienne et de la pression veineuse. A. flotteur. — B. Dispositif de réglage du fil de guidage C. — (Appareil de A. Lemaire constructeur M. Herbrecht).

pitale. On relie ensuite, dès l'apparition des premières gouttes de liquide céphalo-rachidien, l'aiguille au tuyau de caoutchouc, rempli de sérum physiologique, qui la fait communiquer à un des manomètres.

Le tracé obtenu ne présente comme accidents que de faibles variations correspondant à des mouvements respiratoires. A chaque moment la différence de niveau qui existe entre l'aiguille occipitale et le flotteur, mesurée en centimètres, représente exactement la valeur de la pression rachidienne en centimètres d'eau. Une variation dans la valeur de la pression rachidienne est représentée sur le graphique par la différence des hauteurs du tracé au moment de la mesure et au début de l'expérience.

Pour l'inscription de la pression veineuse on pratique sur le chien une injection intraveineuse de sulfarsénol à 0 gr. 60 afin de rendre son sang incoagulable. On découvre ensuite la veine jugulaire externe qu'on incise légèrement; on lie le bout céphalique du vaisseau et par l'ouverture pratiquée on enfonce dans l'oreillette droite du cœur un tube de verre soigneusement paraffiné et relié au manomètre à l'aide d'un caoutchouc rempli d'une solution anticoagulante dont la formule est la suivante (A. LEMAIRE) :

Citrate de soude	10 gr.
Fluorure de sodium	1 gr.
Eau distillée	100 gr.

Le style trace une série de petites oscillations correspondant aux ondes auriculaires, oscillations qui s'inscri-

vent elles-mêmes sur de grandes oscillations d'origine respiratoires.

Nous avons également enregistré la tension artérielle carotidienne au manomètre à mercure de Ludwig; nous n'insistons pas sur la prise de ce tracé qui est chose courante en médecine expérimentale.

Nous allons exposer maintenant les résultats que nous avons obtenus avec ces techniques pour l'étude de la β -méthylacétylcholine.

Comme en témoigne le tracé reproduit figure 5, l'injection sous-cutanée de β -méthylacétylcholine à la dose de 0 mgr. 5 par kilogramme est suivie d'une ascension progressive et prolongée de la pression rachidienne. La pression initiale de 7 cm. d'eau est passée, après deux minutes à 11 cm. $\frac{1}{2}$ d'eau; elle a donc augmenté de 4 cm. et s'est maintenue autour de ce chiffre pendant 19 minutes.

La pression veineuse initiale est passée dans le même temps à 6 cm. $\frac{1}{2}$; elle a ainsi augmenté de 8 cm. $\frac{1}{2}$, mais plus rapidement a repris, en 9 minutes, son niveau primitif.

La comparaison des tracés rachidien et veineux est instructive : elle nous montre que la pression rachidienne reste plus longtemps élevée que la pression veineuse. Il est difficile d'expliquer cette différence entre les durées respectives des hypertensions rachidienne et veineuse. Les travaux de LÆPER, LEMAIRE et PATEL [73-75] ont montré que les variations de ces deux pressions, sous l'influence d'agents pharmacodynamiques divers, étaient non seulement de même sens, mais

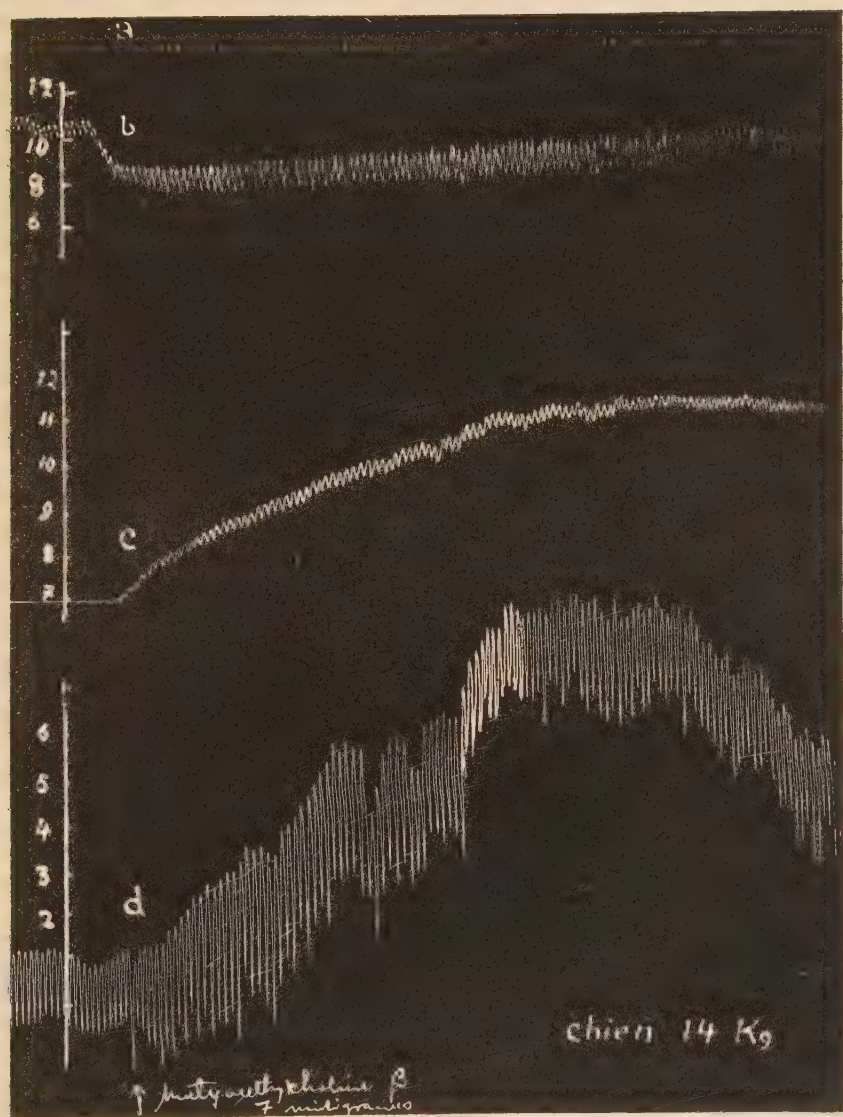


Fig. 5. Pression rachidienne. Pression veineuse
 Chien mâle 14 kg. Anesthésie chloralose 0,10 par kg. Respiration naturelle. Vagues intacts. De haut en bas : a) temps 5 secondes, b) pression carotidienne, c) pression rachidienne, d) pression veineuse, $\uparrow$ injection sous-cutanée de β -méthylacétylcholine à la dose de 0 mgr. 5 par kg.

synchrones. D'autre part, les travaux de VILLARET, JUSTIN-BESANÇON, SCHIFF-WERTHEIMER et GALLOIS [136] ont montré que certains esters de la choline dilataient l'artère centrale de la rétine donc, très vraisemblablement aussi les artères cérébrales qui ont même régime circulatoire; il est donc logique d'admettre que si l'hypertension rachidienne dure plus que la veineuse, c'est à la dilatation des artères cérébrales que ce phénomène doit être logiquement imputé.

Il était intéressant de signaler que la β -méthylacétylcholine, à doses faibles, et en injections sous-cutanées se montre un hypertenseur rachidien plus longtemps actif que ne l'est à dose correspondante, et par voie intraveineuse, l'acétylcholine.

C. ACTION DE LA β -MÉTHYLACÉTYLCHOLINE SUR LA VÉSICULE BILIAIRE.

Nous avons expérimenté sur le chien parce que sa vésicule est facilement accessible et que le fonctionnement de cet organe se rapproche de celui du cholécyste humain en raison de sa structure anatomique.

Comme technique, nous avons suivi celle de Doyon et pour nos enregistrements nous avons utilisé le manomètre à eau déjà décrit et préconisé par MM. LÉPER, A. LEMAIRE et TAUZIN [76] pour l'étude de la motricité de la vésicule biliaire.

Le chien est anesthésié au chloralose. On pratique une laparotomie médiane pour découvrir la vésicule biliaire, on repère exactement son fond, puis on ponc-

tionne et on vide en totalité l'organe à l'aide d'un petit trocart monté sur une seringue. Par un orifice étroit pratiqué sur le fondus, on introduit dans le cholécyste un ballon de mince baudruche monté sur une sonde rigide; une suture légère, serrée autour de la sonde, fixe le ballon dans la vésicule. Le ballon et la sonde sont alors remplis d'eau et le système clos qu'ils forment est expurgé de toute bulle d'air puis relié au manomètre à l'aide d'un tuyau de caoutchouc lui-même rempli

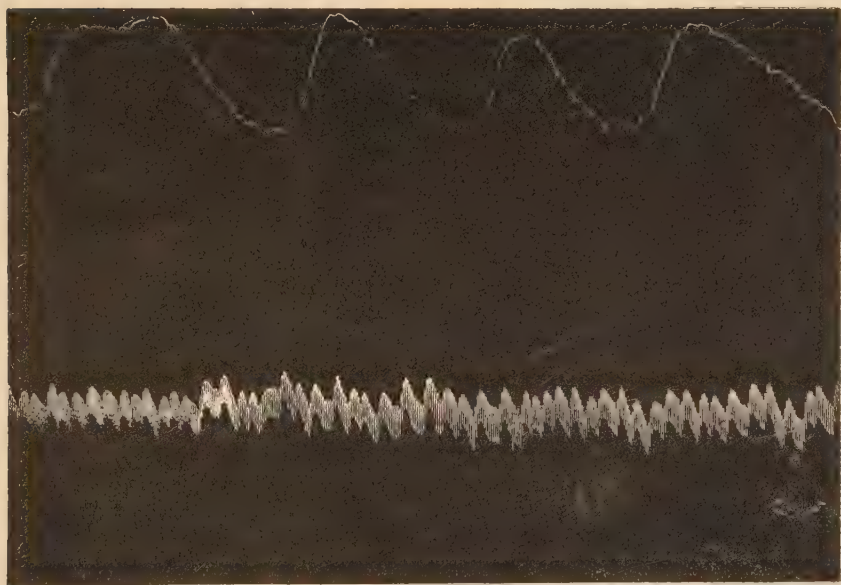


Fig. 6. Contractions vésiculaires.

Chien mâle, 11 kg. Anesthésie chloralose 0,10 par kg. Respiration naturelle, vagues intacts. De haut en bas : mouvements vésiculaires, pression carotidienne.

d'eau. Un dispositif en T branché sur le tuyau de caoutchouc permet une addition ou une soustraction d'eau lorsqu'on désire faire varier la pression sous laquelle fonctionne la vésicule.

L'inscription obtenue permet d'apprécier par mesure directe les variations en centimètres d'eau des contractions vésiculaires et les changements du tonus.

Le tracé que l'on obtient généralement est très démonstratif comme en témoigne le graphique reproduit et que nous devons à l'obligeance de M. le professeur agrégé A. LEMAIRE.

D'après M. Lœper, A. LEMAIRE et TAUZIN [76] « il montre à l'évidence la contraction de la vésicule selon un rythme spontané très lent et à peu près régulier toutes les 40 à 50 secondes. Aux contractions vésiculaires propres se superposent les ondulations dues aux mouvements du diaphragme, mais ces dernières s'identifient facilement par leur faible amplitude et leur plus grande fréquence » (Nutrition, t. I, n° 4, 1931).

Voici les résultats de notre étude sur la réponse vésiculaire à la β -méthylacétylcholine :

L'injection sous-cutanée de chlorure de β -méthylacétylcholine à la dose de 1/5 de mgr. provoque une augmentation du tonus vésiculaire se traduisant comme le montre notre tracé par une élévation de 5 à 6 cm. d'eau. Fait à remarquer : avant l'injection ainsi que dans les deux minutes qui ont suivi cette injection la courbe du tracé vésiculaire n'indique que des accidents respiratoires sans la moindre ébauche de contractions proprement dites. Cependant au fur et à mesure que le tonus

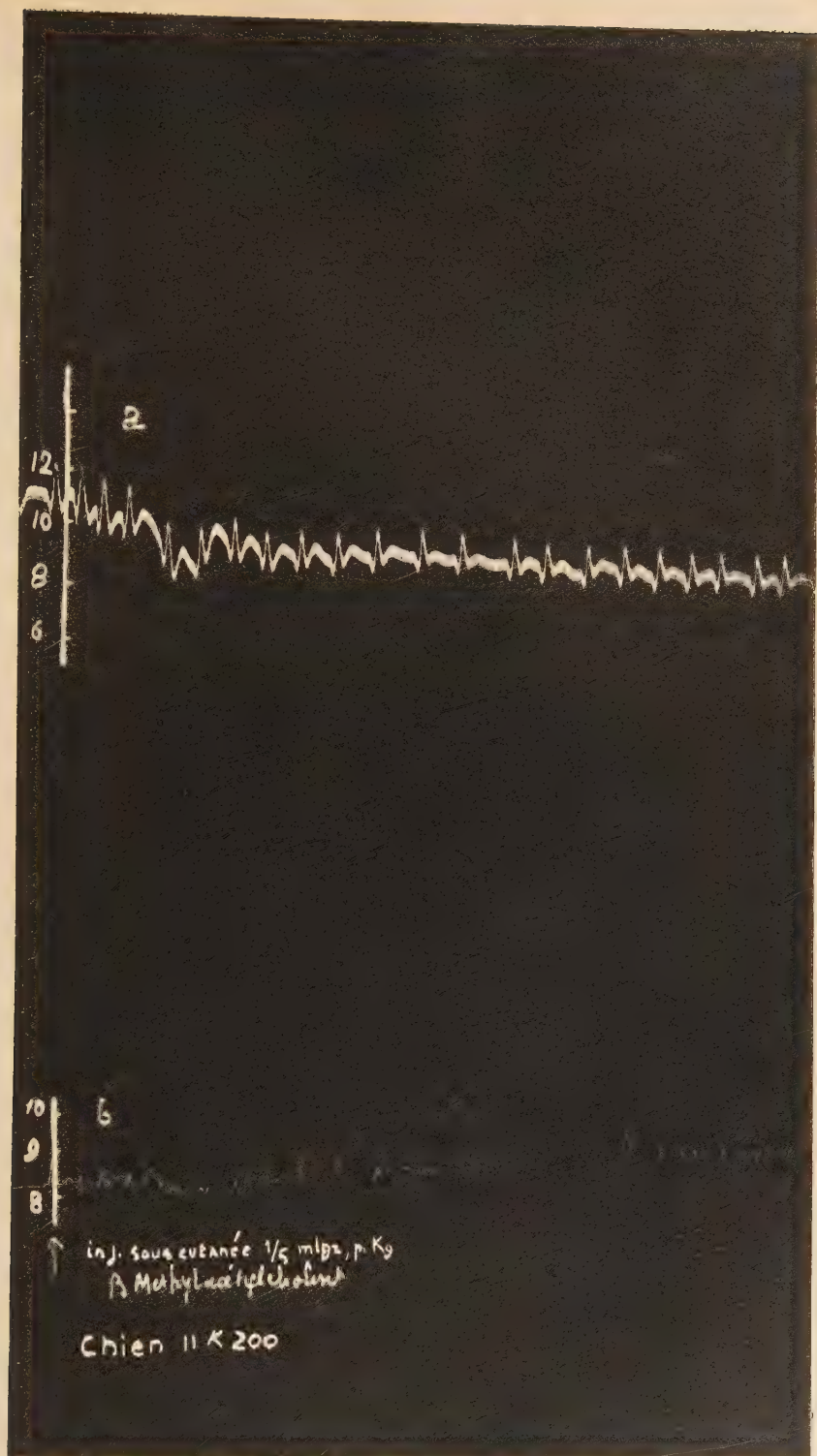


Fig. 7. Contractions vésiculaires

Chien mâle, 11 kg. 200. Anesthésie au chloralose 0,10 par kg. Respiration naturelle, vagues intacts. De haut en bas : a) pression carotidienne, b) mouvements vésiculaires. $\hat{I}$ injection sous-cutanée de β -méthylacétylcholine 1/5 mgr par kg.

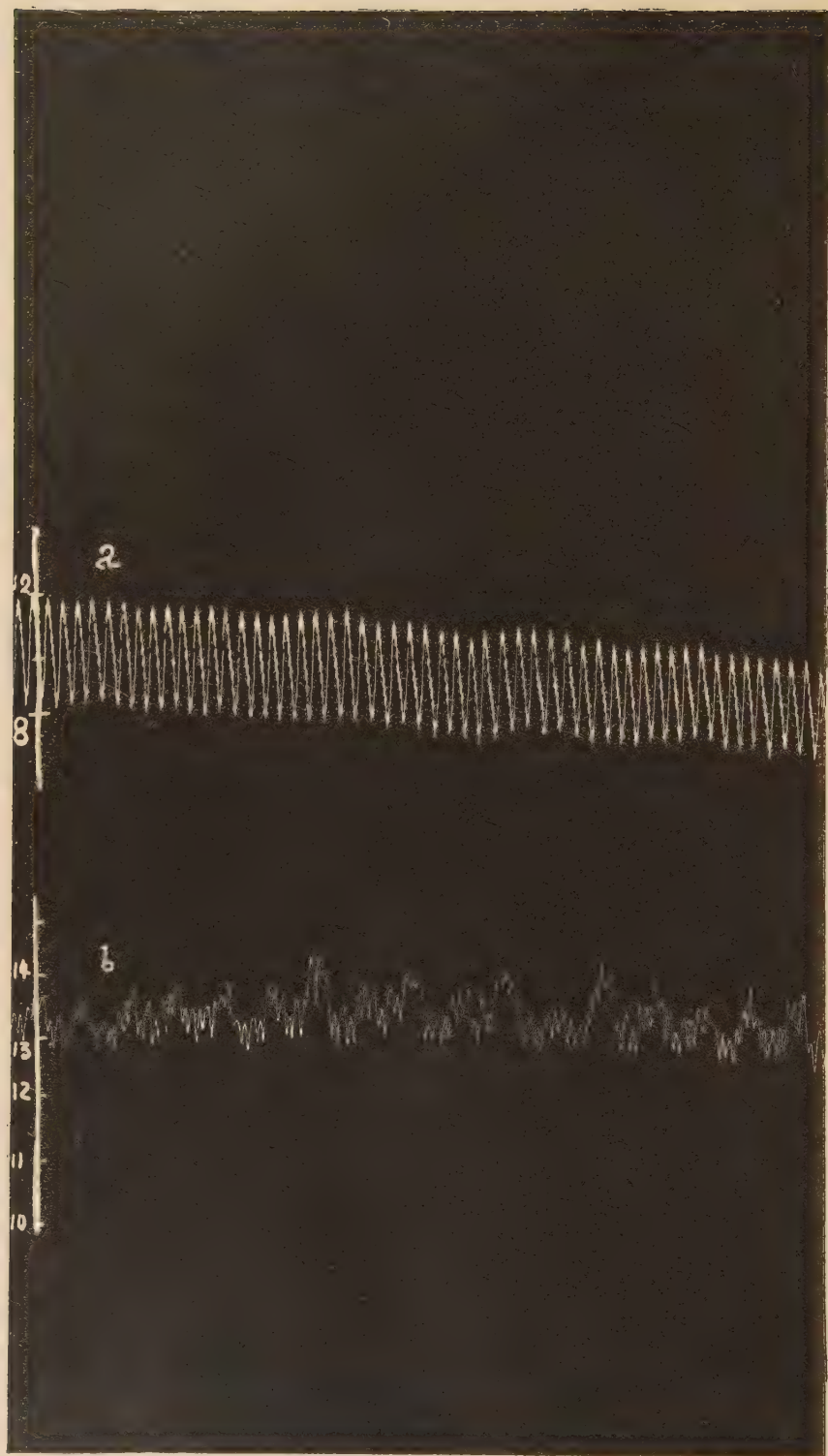


Fig. 8. Contractions vésiculaires

Chien mâle, 11 kg. 200. Anesthésie au chloralose 0,10 par kg. Respiration naturelle, vagues intacts. De haut en bas : a) pression carotidienne, b) mouvements vésiculaires. Enregistrement après injection sous-cutanée de β -méthylacétylcholine 1/5 mgr par kg.

vésiculaire s'élève et bien que les oscillations dues aux mouvements respiratoires se montrent plus amples la courbe dessine des ondulations de rythme assez lent, irrégulières, dont chacune dure en moyenne dix secondes et que nous croyons pouvoir interpréter comme des contractions du cholécyste. Il est curieux de constater que ces contractions, inexistantes au début de l'action de la drogue, sont apparues progressivement en même temps que l'élévation du tonus vésiculaire lequel est resté à un niveau relativement élevé pendant tout le temps qu'a duré l'hypotension artérielle, c'est-à-dire 45 minutes.

Nous avons obtenu la même réponse vésiculaire avec des doses plus faibles de β -méthylacétylcholine : 1/20 de mgr. par exemple, ce qui nous permet de conclure tout comme l'avaient fait LÆPER et ses élèves [76] expérimentant l'acétylcholine sur le cholécyste : « l'effet vésiculaire n'offre aucune proportionnalité avec la dose injectée ».

Il convient donc de remarquer que la β -méthylacétylcholine agit puissamment sur le tonus vésiculaire et favorise l'apparition des contractions quand celles-ci n'existent pas avant l'administration de cette drogue.

D. ACTION DE LA β -MÉTHYLACÉTYLCHOLINE SUR L'INTESTIN.

Comme pour la vésicule biliaire nous avons expérimenté sur le chien et adopté la même technique. On pratique une ouverture médiane de la paroi abdominale

et l'on fait sur une anse intestinale une petite incision juste suffisante pour laisser passer un ballon de baudruche monté sur une sonde rigide. Quelques points de suture fixent la sonde à la paroi intestinale. Le système également rempli d'eau de façon à tendre suffisamment la paroi de l'anse intestinale est relié à un manomètre à eau identique à celui employé pour le cholécyste.

On obtient ainsi une inscription qui rend possible l'appréciation des contractions intestinales et des variations du tonus.

Avant l'injection la pression enregistrée est de 22 cm; sept minutes après l'injection de 1 cc. d'une solution à 1 pour 1.000 de β -méthylacétylcholine l'amplitude des contractions reste sensiblement la même, mais les contractions oscillent autour d'un niveau moyen de 35 cm. d'eau; par conséquent le tonus a considérablement augmenté et se maintient à un niveau élevé pendant tout le temps de l'hypotension enregistrée simultanément. Avec des doses plus fortes le tonus s'élève davantage mais l'amplitude des oscillations reste la même. (Voir figures 9, 10 et 11.)

Après injection intraveineuse de 5 cc. d'une solution d'adrénaline à 1 mgr. 100 on constate que l'injection de β -méthylacétylcholine pratiquée en pleine paralysie intestinale provoque immédiatement l'apparition des contractions et la reprise du tonus au même niveau qu'avant l'injection d'adrénaline. Pendant l'élévation du tonus intestinal on constate également une hypotension artérielle.

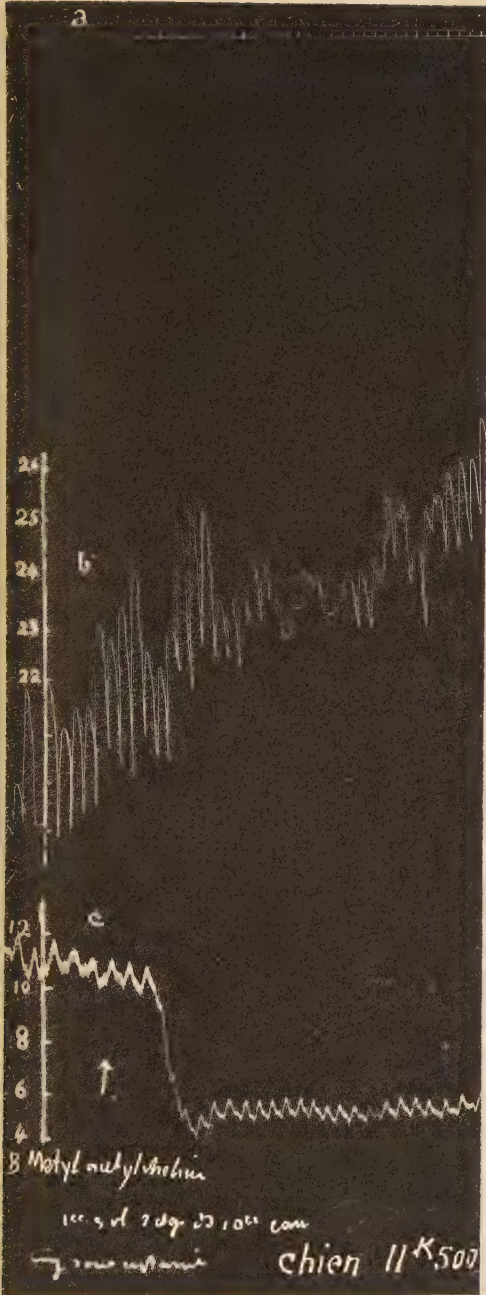


Fig. 9. Contractions intestinales

Chien 11 kg. 500. Anesthésie au chloralose 0 gr.10 par kg. Respiration naturelle, vagues intacts. De haut en bas: a) temps en secondes, b) mouvements intestinaux, c) pression carotidienne. ↑ injection sous-cutanée 1 cc solution 1 p. 1000 β -méthylacétylcholine.

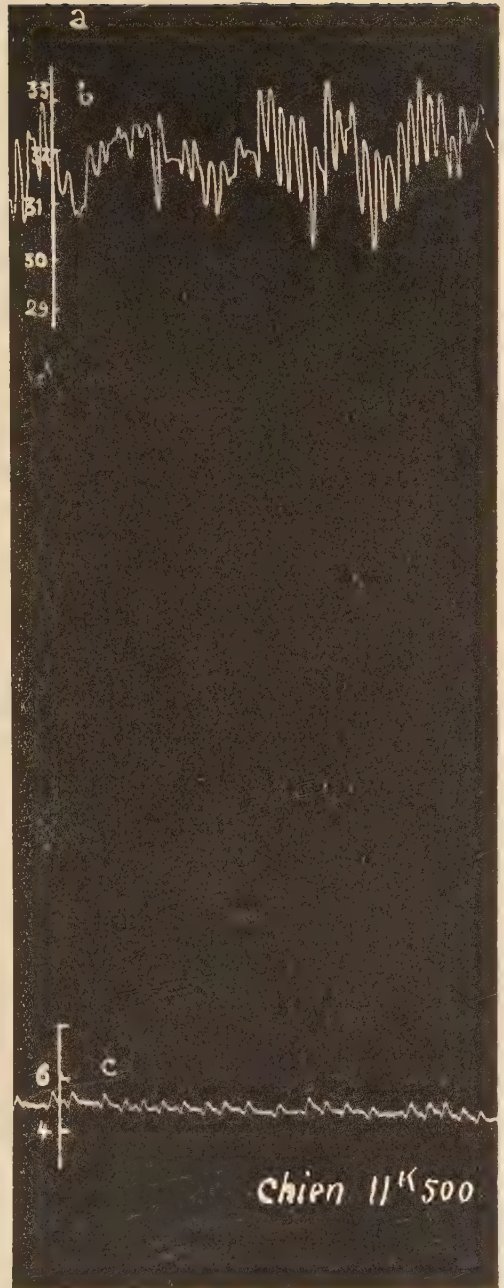


Fig. 10. Contractions intestinales

Chien 11 kg. 500. Anesthésie au chloralose 0 gr.10 par kg. Respiration naturelle, vagues intacts. De haut en bas: a) temps en secondes, b) mouvements intestinaux, c) pression carotidienne.

(Les tracés des fig. 9 et 10 ont été pris dans une même expérience à des moments différents.)

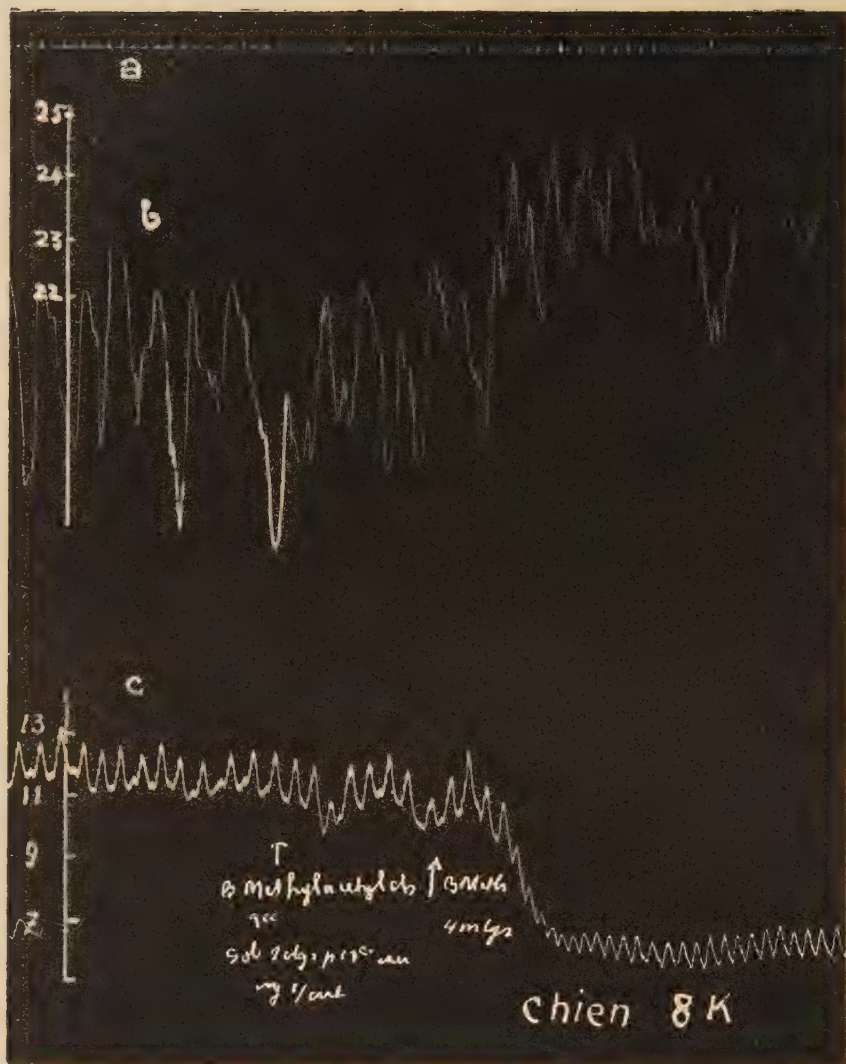


Fig. 11. Contractions intestinales.

Chien 8 kg. Anesthésie au chloralose 0 gr 10 par kg. Respiration naturelle, vagues intacts. De haut en bas : a) temps en secondes, b) mouvements intestinaux, c) pression carotidienne, $\hat{I}$ injection sous-cutanée de 1 cc d'une solution à 1 cgr. β -méthylacétylcholine dans 10 cc. d'eau. $\hat{I}$ injection d'un demi milligr. par kilogr.

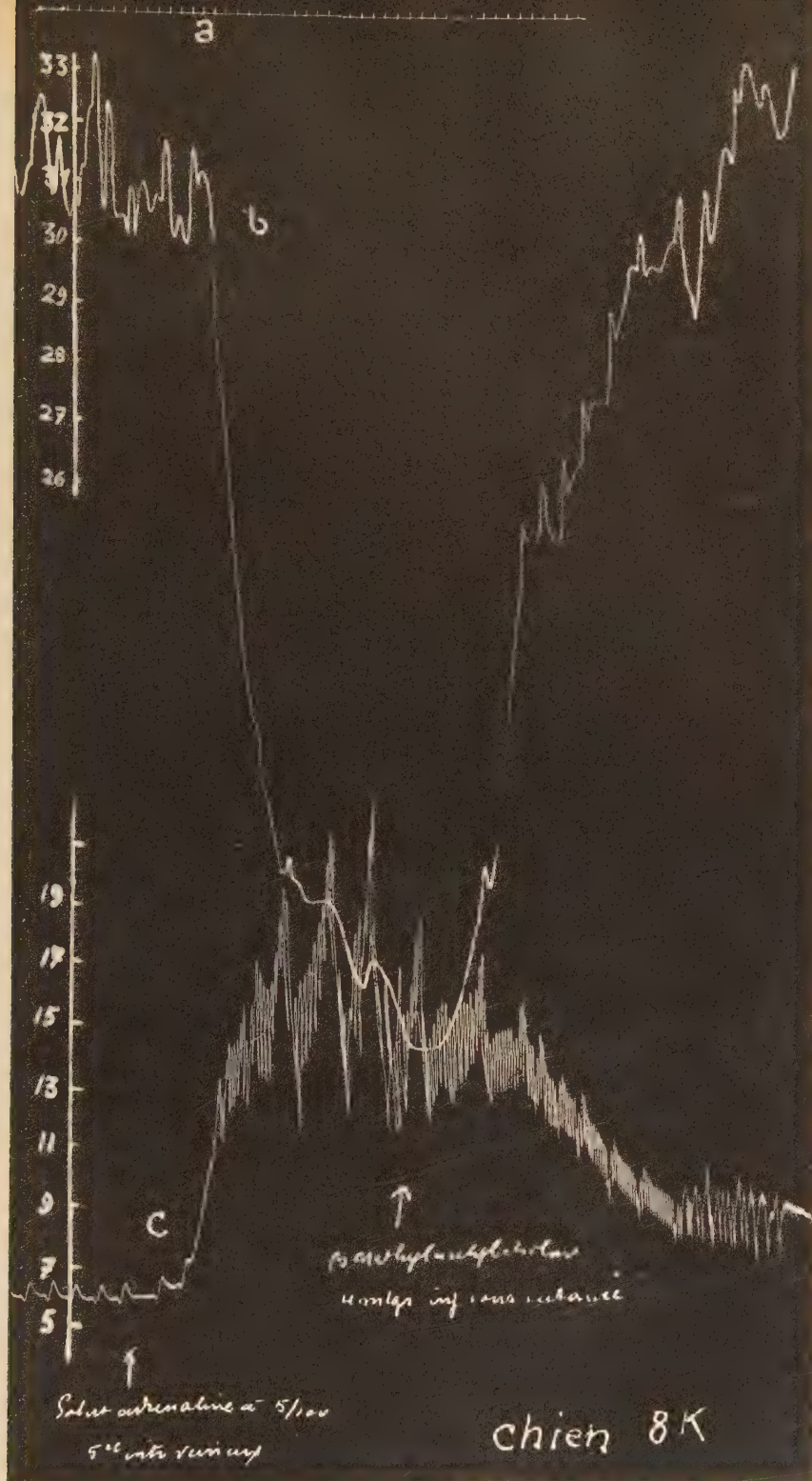


Fig. 12. Méthylacétycholine après adrénaline.

Chien 8 kg. Anesthésie au chloralose. 0 gr. 10. Respiration naturelle, vagues intacts. De haut en bas: a) temps en secondes, b) mouvements intestinaux c) pression carotidienne, $\hat{I}$ injection sous-cutanée de β -méthylacétylcholine à la dose de 0 mgr. 5 par kg. $\hat{I}$ injection intraveineuse 5/100^e de mgr. d'adrénaline.

Conclusions

Nous avons consacré ce travail à l'étude respective et comparée de différents dérivés choliniques qui se montrent susceptibles d'applications cliniques et thérapeutiques.

1° Nous avons rappelé les différentes propriétés chimiques, pharmacologiques et les indications thérapeutiques de l'acétylcholine qui de tous les dérivés choliniques est certainement le plus couramment employé.

2° Un chapitre consacré à l'étude des travaux qui ont été publiés sur l' α -méthylacétylcholine nous permet de conclure que cette substance admirablement connue dans ses propriétés chimiques et pharmacodynamiques n'a que peu d'applications cliniques; seul le professeur Villaret avec ses élèves l'a expérimenté chez l'homme en injection sous-cutanée. Ce produit se montre manifestement hypotenseur.

3° Nous avons porté nos recherches principalement sur la β -méthylacétylcholine, elles ont été d'ordre pharmacodynamique.

Pour nos expériences nous avons utilisé différents sels de β -méthylacétylcholine et notamment le chlorure.

EFFETS DE LA β -MÉTHYLACÉTYLCHOLINE
SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE CHEZ LE CHIEN.

a) *Par voie sous-cutanée :*

A doses égales, l'effet obtenu avec la β -méthylacétylcholine est beaucoup plus prolongé qu'avec l'acétylcholine. C'est ainsi que chez le chien une injection sous-cutanée de 1 cc. d'une solution à 1 pour 1.000 de β -méthylacétylcholine nous a permis d'enregistrer une hypotension d'une durée de 45 minutes. Plus couramment une injection de 0 mgr. 5 par kilo a provoqué dans nos expériences une chute tensionnelle de 1 h. 10.

Avec l'acétylcholine administrée aux mêmes doses et par voie intraveineuse la dénivellation tensionnelle est beaucoup moins importante et ne dure que deux minutes environ.

Nous avons noté que l'atropine empêchait l'apparition de l'hypotension à la suite de l'injection de β -méthylacétylcholine. D'autre part l'ésérine ne prolonge pas l'effet hypotenseur de la β -méthylacétylcholine alors que ce phénomène a été observé avec l'acétylcholine par différents auteurs.

b) *Par voie digestive :*

Alors que l'acétylcholine n'est active que par voie parentérale la β -méthylacétylcholine est active par voie digestive.

Dans une de nos expériences la β -méthylacétylcholine a été introduite dans le duodénum d'un chien aux doses de 20 mgr. et 40 mgr. par kilogramme : l'hypo-

tension consécutive a duré dans le premier cas 35 minutes, dans le deuxième cas 1 h. 25.

EFFETS DE LA β -MÉTHYLACÉTYLCHOLINE
SUR LA PRESSION RACHIDIENNE CHEZ LE CHIEN.

La β -méthylacétylcholine par voie sous-cutanée et à la dose de 0 mgr. 5 par kilogramme augmente la pression rachidienne d'environ 4 cm. d'eau. Elle paraît plus active à doses égales que l'acétylcholine; l'injection intraveineuse d'acétylcholine n'étant suivie que d'une chute brutale et passagère de la pression rachidienne de l'ordre de 2 cm. d'eau.

EFFETS DE LA β -MÉTHYLACÉTYLCHOLINE
SUR LA PRESSION VEINEUSE CHEZ LE CHIEN.

La β -méthylacétylcholine à la dose de 0 mgr. 5 par kilogramme par voie sous-cutanée augmente la pression veineuse de 8 cm. d'eau. Elle paraît plus active que l'acétylcholine qui aux mêmes doses et par voie intraveineuse ne détermine qu'une chute assez fugace de la pression veineuse et ne dépassant pas 6 cm. d'eau.

Il est intéressant de faire remarquer que la pression rachidienne reste plus longtemps élevée que la pression veineuse sous l'influence de la β -méthylacétylcholine.

EFFETS DE LA β -MÉTHYLACÉTYLCHOLINE
SUR LA MUSCULATURE LISSE DU CHIEN.

La β -méthylacétylcholine exerce sur la musculature

lisse une action beaucoup plus marquée que l'acétylcholine.

a) *Sur l'intestin :*

La β -méthylacétylcholine par voie sous-cutanée et à la dose de 0 mgr. 5 par kilogramme augmente le tonus sans toucher aux contractions. Par voie intrajéjunale elle n'a manifesté aucune activité.

b) *Sur la vésicule biliaire :*

La β -méthylacétylcholine par voie sous-cutanée et aux doses de 1/5 de milligramme et de 1/20 de milligramme a augmenté le tonus et a fait même apparaître des contractions vésiculaires quand elles n'existaient pas auparavant.

EFFETS DE LA β -MÉTHYLACÉTYLCHOLINE
SUR LE CŒUR DU CHIEN.

Enfin nous devons faire remarquer que la β -méthylacétylcholine est dépourvue de toute action dépressive sur le cœur aux doses que nous avons utilisées.

Sur nos tracés nous n'avons obtenu, avec des doses voisines des doses toxiques, que de très faibles dénivellations systodiastoliques et de légers troubles d'arythmies survenant de façon périodique.

Vu, le Doyen,
ROUSSY.

Vu, le Président de la Thèse
M. LOEPER

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris.
S. CHARLÉTY.

Bibliographie

ACETYLCHOLINE

- [1] ALLODI (A.). — L'action de l'acétylcholine sur le chymisme gastrique. *Minerva Medica*, n° 32, 11 août 1930, p. 185.
- [2] AUDIER (M.). — Thérapeutique des syndromes vasomoteurs des extrémités. *Thèse de Doctorat en Médecine*, Marseille, 1930.
- [2 bis] AMADO BORGES BAHIA. — Le chlorhydrate d'acétylcholine dans le traitement des ulcères variqueux. *Thèse de Doctorat en Médecine*, Bahia, 1930.
- [3] BAILLIART (P.). — Oblitération spasmodique de l'artère centrale. *Bulletin de la Société d'Ophtalmologie de Paris*, n° 5, juin 1929, p. 245.
- [4] — Le spame des artères rétiniennes. *La Médecine*, n° 1, janvier 1930, p. 28.
- [5] BÉNECH (P.). — Contribution à l'étude du traitement des spasmes vasculaires en otologie par l'acétylcholine. *Thèse Paris*, Jouve, édit., 1930.

- [6] — Un nouveau test otologique; l'acétylcholine, mode de diagnostic et de traitement des spasmes auriculaires. *Gazette Médicale de France*, n° 14, 15 juillet 1931, p. 344.
- [7] BERNARD (R.). — Embolectomie de la fémorale commune suivie de succès. *Bulletins et Mémoires de la Soc. Nationale de Chirurgie*, n° 34, 27 décembre 1930, p. 1470.
- [8] BONNEFON (de Bordeaux). — Valeur de l'acétylcholine dans le traitement des amblyopies toxiques éthyliques. *La Pratique Médicale Française*, n° 2 bis, février 1931, p. 65.
- [9] CARRÈRE. — Traitement hypotensif dans le glaucome. *Archives de la Société des Sciences Médicales et Biologiques de Montpellier et du Languedoc Méditerranéen*, p. 291, mars 1931.
- [10] CHARLEUX (C.). — Acrodynie infantile à évolution prolongée. Traitement par l'acétylcholine. *Lyon Médical*, n° 44, 2 novembre 1930, p. 547.
- [11] — Sur un cas d'acrodynie infantile. *Journal de Médecine de Lyon*, n° 270, 5 avril 1931, p. 225.
- [12] CHAVANY (J.-A.). — La névrite ischémique aiguë au cours des oblitérations artérielles des membres. *La Gazette Médicale de France*, n° 20, 15 octobre 1931, p. 565.
- [13] — Rôle des causes occasionnelles dans le déterminisme du ramollissement cérébral. Réflexions thérapeutiques à ce propos. *La Pratique Médicale Française*, n° 6, juin 1928, p. 285.

- [14] COMBEMALE (Prof. F.) et BRETON (A.). — Notre opinion à propos de quelques médications d'emploi récent contre la tuberculose pulmonaire chronique. *L'Echo Médical du Nord*, n° 39, 27 septembre 1930, p. 457.
- [15] DAINOW (I.). — Traitement des ulcères variqueux par l'acétylcholine. *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, mars 1930, p. 270.
- [16] DAINOW (I.). — Du traitement des ulcères variqueux par l'acétylcholine et de la possibilité d'appliquer ce médicament au traitement des ulcères de l'estomac. *Revue Médicale de la Suisse Romande*, n° 5, 25 avril 1930, p. 277.
- [17] — Notes sur la pharmacodynamie de l'acétylcholine. *Journal de Médecine de Paris*, n° 45, 5 novembre 1931, p. 969.
- [17 bis] DALE et RICHARDS. — The vasolidator action of histamine and of some other substance. *Journ. of physiol.*, v. LII, 1918, pp. 110-165.
- [17 ter] DALE. — The action of certain ethers of choline, and their relations to muscarine. *Journ. pharm.*, V, VI, 1914, p. 147.
- [18] DANY. — Du vidage de la vésicule biliaire et de quelques interdépendances bilio-duodénales. *Thèse de Doctorat en Médecine*, Paris 1930.
- [19] DAPOT. — L'ulcère angio-neuro-trophique. *Le Concours Médical*, n° 29, 17 juillet 1932, p. 2187.
- [20] DÉJEAN (Ch.). — Traitement et guérison des crises de migraine ophtalmique par l'acétylcholine. *Arch. de la Soc. des Sciences Médicales et Biologiques de Montpellier et du Languedoc Méditerranéen*, juin 1930, p. 479

- [21] — L'acétylcholine dans la migraine ophtalmique. *Presse Médicale*, n° 103, 24 décembre 1932, p. 1950.
- [22] DOUMER (Ed.). — Considérations cliniques et thérapeutiques sur l'angine de poitrine. *L'Echo Médical du Nord*, n° 41, 10 octobre 1931, p. 481.
- [23] DOUTHWAITE M. D. F. R. C. P. (Ah.). — The treatment of hyperpiesia. *British Medical Journal*, n° 3, 592, 9 novembre 1929, p. 844.
- [24] DROUET et RICHON. — Les accidents de la ponction lombaire et leur traitement préventif par l'acétylcholine. *Revue Médicale de l'Est*, n° 21, 1^{er} novembre 1932.
- [25] ECHEVERRY (J.-M.). — Ulcère variqueux et état actuel de son traitement. *Thèse de Doctorat en Médecine*, Bogota, 1931.
- [26] ESPILDORA LUQUE. — L'artérocoline dans quelques syndromes oculaires. *Revista Medica de Chile*, n° 10, octobre 1929, p. 760.
- [27] ETIENNE (Prof. G.), LOUYOT (P.), CULLERRE M^{lle}), SIMONIN (J.). — Epilepsie et acétylcholine. *Revue Médicale de l'Est*, n° 5, 1^{er} mars 1931, p. 166.
- [28] ETIENNE (Prof. G.), LOUYOT (P.) et SIMONIN (J.). — Un cas d'épilepsie traité par l'acétylcholine. *Revue Médicale de l'Est*, n° 5, 1^{er} mars 1931, p. 163.
- [29] FARNETI (Pietro). — L'acétulcolina nella diagnosi degli stati ipertensivi. *Bulletino delle Scienze Mediche*, n° 2, mars-avril 1930, p. 93.

- [30] FAROY (G.) et DERON (R.). — Acétylcholine et sécrétion gastrique. L'utilisation thérapeutique de l'acétylcholine chez les hypochlorhydriques et son application à l'étude des anachlorhydriques. *Archives des maladies de l'appareil digestif et des maladies de la nutrition*, n° 7, juillet 1931, p. 777.
- [31] FAROY (G.) et DESOILLE (H.). — Action favorable de l'acétylcholine dans deux cas d'embolie artérielle des membres. *Le Progrès Médical*, n° 15, 12 avril 1930, p. 633.
- [32] FISCHER. — Traitement curatif et préventif des ankyloses et des arthrites post-traumatiques par l'acétylcholine. *Presse Médicale*, 25 mars 1933, n° 24, p. 475.
- [33] FLIPO (M.). — Traitement des ictus hémiplegiques par le chlorhydrate d'acétylcholine. *La Presse Médicale*, n° 72, 7 septembre 1929, p. 1169.
- [34] FRANCK, NOTHMANN et HIRSCH-KAUFFMANN. — Ueber die « tonische » kontraction des quergestreiften saugtier-muskels ausschaltung der motorischen nerven untersuchungen und der muskulatur der extremitsten. *Arch. ges. Phys.* CXCVIII, mars 1923.
- [35] GALLOIS (J.). — Spasme artériel rétinien chez un asthmatique anciennement traité par injections d'adrénaline à doses considérables. Traitement par l'acétylcholine. *Bulletin de la Société d'Ophthalmologie de Paris*, n° 5, juin 1931, p. 298.
- [36] GALLOIS (J.) et DESCHAMPS (P. N.). — Recherches sur l'action de l'acétylcholine sur la circulation générale et sur la circulation oculaire (tension

ocilaire, index oscillométrique). *Bulletin de la Société d'Ophthalmologie de Paris*, n° 7, 30 octobre 1928.

- [37] GAUCH, SOHIER et DE COURRÈGES. — Deux cas de sclérodermie dont l'un avec maladie de Raynaud, action comparée de la pilocarpine et de l'acétylcholine. *Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, t. XXXVI, 14 février 1929, p. 79.
- [38] GAUTRELET. — Du mode d'action de certaines substances considérées comme agent anti choc; action comparée de la choline excitant parasympathique. *C. R. Soc. Biol.*, 17 juin 1922.
- [38 bis] — La choline, son rôle hypotenseux. Contribution à l'étude des coordinations fonctionnelles.
- [39] GENNES (L. DE). — Deux observations d'état de mal épileptique arrêté par l'acétylcholine. *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, n° 10, 21 mars 1932, p. 394.
- [40] GODECHOUX. — Action de l'acétylcholine sur la circulation rétinienne et secondairement sur la vision. *La Gazette Médicale de Picardie*, janvier 1932, p. 19.
- [41] GOVAERTS et VAN DOOREN. — Effets de fortes doses d'acétylcholine en injections intra-veineuses chez l'homme. *C. R. Soc. Biol.*, t. CVI, n° 11, 16 avril 1931.
- [42] GOUGEROT (Prof. H.) et R. BURNIER. — Maladie de Raynaud. Etat sclérodermique de la face, lipomatose des membres, télangectasies, etc. *Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, n° 8, novembre 1928, p. 803.

- [43] GRIVOT, CAUSSE et BÉNECH (P.). — Les injections d'acétylcholine en otologie. *Bulletin de la Société de Laryngologie des Hôpitaux*, 14 avril 1930.
- [44] GUNS (P.) et COENE (R.). — Nouveau traitement de la rhinite atrophique. *Journal Belge d'Oto-Rhino-Laryngologie*, n° 2, mars-avril 1929, p. 128.
- [45] GUTMAN (R.-A.). — Action de l'acétylcholine sur une crise gastrique du tabès. *L'Hôpital*, n° 234, mars 1929, p. 167.
- [46] HALPHEN et DJIROPOULOS. — A propos du traitement de l'ozène. Notes préliminaires. *Les Annales d'Oto-Rhino-Laryngologie*, n° 1, janvier 1932, p. 75.
- [47] HALPHEN et DJIROPOULOS. — Traitement de l'ozène par l'association de la bactériophagie et de la vaso-dilatation médicamenteuse et radiothérapique. *Presse Médicale*, 4 février 1933, p. 190.
- [48] HEITZ (J.). — La maladie de Léo Buerger. *La Pratique Médicale Française*, n° 1, janvier 1929, p. 28.
- [49] — L'acétylcholine. Son intérêt diagnostique et thérapeutique en pathologie cardio-vasculaire. *Archives des maladies du cœur et des vaisseaux*, n° 6, juin 1929, p. 383.
- [50] HOMERO SO JOBIM. — O tratamento das ulceras varicosas pela acetylcholina. *Thèse de Doctorat*, Porto Alègre, 1931.
- [51] HUNT. — Some physiological actions of the homocholins and some of their derivates. *Journ. of Pharm. and Exp. Therap.*, t. VI, 1914, p. 477.

- [51 bis] HUNT et TAVEAU. — On the relation between the tonicity and chemical constitution of a number of derivatives of choline and analogous compounds. *Journ. of Pharm. and Exp. Therap.*, V, I, 1910, pp. 303-399.
- [52] JUSTIN-BESANÇON (L.). — Recherches physiologiques sur l'acétylcholine. *Thèse de Doctorat ès-Sciences*, Paris 1929.
- [53] KALT (M.). — Sur un cas d'obstruction de l'artère centrale de la rétine traitée par l'acétylcholine. Récupération de la vision maculaire. *Bulletin de la Société d'Ophtalmologie de Paris*, n° 6, juillet 1928, p. 309.
- [54] KENNETH HERITAGE. — A note on the use of acetylcholine in paralytic ileus. *The Lancet*, 2 décembre 1933, p. 1258.
- [55] LABBÉ (M.). — Traitement des gangrènes diabétiques. *La Presse Médicale*, n° 76, 23 septembre 1931, p. 1389.
- [56] LAIGNEL-LAVASTINE, BAILLIART et BOQUIEN. — Cécité corticale d'origine complexe. Effets de l'acétylcholine. *Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, n° 3, 1^{er} février 1932, p. 119.
- [57] LAIGNEL-LAVASTINE (L.), ESCALIER (A.), ODINET (J.). — Un cas de septicémie veineuse subaiguë. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, n° 17, 23 mai 1932, p. 679.
- [58] LAIGNEL-LAVASTINE et FOUQUET (J.). — Coliques de plomb guéries par l'acétylcholine. Discussion de M. Milian. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. de Paris*, n° 9, 18 mars 1929, p. 360.

- [59] LAIGNEL-LAVASTINE (Prof. L.), MOURGUE (R.) et DESOILLE (R.). — Quadriplégie spasmodique familiale avec amyotrophie et cyanose des extrémités. *Revue de Neurologie*, n° 5, t. II, novembre 1928, p. 734.
- [60] LAWRENCE. — Acétylcholine in paralytic ileus. *The Lancet*, 2 décembre 1933, p. 1247.
- [61] LEFEBVRE (R.). — Pemphigus grave du vieillard. Traitement par l'acétylcholine. *Le Concours Médical*, n° 8, 22 février 1931, p. 618.
- [62] LELONG (M.) et ODINET (J.). — Acrodynie avec réaction méningée latente. *Bulletin de la Société de Pédiatrie de Paris*, n° 1, janvier 1930, p. 12.
- [63] LEMAIRE, PATEL. — Les modifications de la tension du liquide céphalo-rachidien et leur traitement. *Paris Médical*, n° 49, 5 décembre 1931, p. 476.
- [64] LEMATTE, BOINOT, KAHANE, KAHANE (M^{me}). — Sur les phospho et silicotungstates de quelques bases quaternaires. Applications analytiques. *C. R. Ac. Sc.*, t. CXCI, 9 décembre 1930, p. 1130.
- [65] LEMATTE, BOINOT et KAHANE. — Sur les solutions injectables de chlorure d'acétylcholine. Solutions aqueuses et solutions anhydres. *Journ. Pharm. Ch.*, t. XV, 16 janvier 1932, p. 49.
- [66] LEREBoullet (P.). — L'acrodynie infantile. *Gazette des Hôpitaux*, n° 40, 18 mai 1932, p. 747.
- [67] LERICHE (Prof. R.) et STRICKER (P.). — Documents anatomo-cliniques de chirurgie vasculaire. *Lyon Chirurgical*, mars-avril 1930, n° 2, p. 137.

- [68] LEURET (Prof.). — Un symptôme accessoire nouveau dans les syndromes basedowiens. *Revue Française d'Endocrinologie*, n° 2, avril 1930, p. 148.
- [69] LEY (Jacques). — Contribution à l'étude du ramollissement cérébral envisagée au point de vue de la pathogénie de l'ictus apoplectique. *Journ. Neur. et Psychiatrie*, novembre-décembre 1932.
- [70] LOPER (M.). — Le traitement médical combiné des artérites chroniques des membres inférieurs. *Le Progrès Médical*, n° 47, 17 novembre 1931, p. 2064.
- [71] LOEPER (M.), LEMAIRE et DANY. — L'acétylcholine et l'expression bilio-pancréatique. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, n° 21, 20 juin 1932, p. 943.
- [72] LOEPER, LEMAIRE, DANY. — Acétylcholine et vésicule biliaire. *Presse Médicale*, 1^{er} octobre 1932, n° 79, p. 1483.
- [73] LOEPER, LEMAIRE, PATEL. — Action de l'adrénaline et de l'acétylcholine sur la pression rachidienne. *C. R. de la Soc. de Biol.*, n° 34, 1929, p. 810.
- [74] — Inscription graphique des variations tensionnelles du liquide céphalo-rachidien. *Presse Médicale*, 24 décembre 1930, n° 103, p. 1761.
- [75] — Traitement des hypotensions du liquide céphalo-rachidien : recherches expérimentales. *Presse Médicale*, n° 30, 15 avril 1931, p. 537.
- [76] — L'influence de quelques agents pharmacodynamiques sur la motricité de la vésicule biliaire. *Nutrition*, t. I, n° 4, 1931, p. 367.

- [76 bis] LOEPER-VILLARET (L.), BESANÇON (Justin), LEMAIRE (A.) et CACHERA (R.). — Recherches sur les dérivés de la choline sur l'action hypotensive prolongée des dérivés choliniques chez le chien yohimbinisé. *C. R. de la Soc. de Biol.*, n° 26, 20 sept. 1930, p. 1203.
- [77] LOUYOT (P.) et SIMONIN. — Modifications vasculaires et physiopathologie de la crise convulsive épileptique. *Revue Médicale de l'Est*, t. LX, n° 11, 1^{er} juin 1932, p. 394.
- [78] MAURIAC (Pierre) et BROUSTET (Pierre). — La pathogénie de l'angine de poitrine. Les principes et les indications de son traitement chirurgical. *Paris-Médical*, n° 46, 14 novembre 1931, p. 401.
- [79] MAZEYRIE (B.). — Contribution à l'étude pathogénique et thérapeutique du glaucome aigu. *Thèse de Doctorat en Médecine*, Paris 1931.
- [80] MEIGNANT (P.). — A propos du ramollissement cérébral. Traitements préventifs d'urgence. *La Gazette Médicale de France*, n° 9, 1^{er} mai 1931, p. 196.
- [81] MERKLEN (Prof.), WARTER (J.) et KABAKER (J.). — Action de l'acétylcholine sur l'acidité du suc gastrique et son rapport avec le degré de cette acidité. *C. R. Soc. Biol.*, t. CXI, n° 40, 6 janvier 1933, p. 1013.
- [82] NOBÉCOURT. — Sur quelques formes cliniques de l'acrodynie infantile. *Journal des Praticiens*, 23 janvier 1932, p. 49.
- [83] NOBÉCOURT (P^r P.) et KAPLAN. — Un cas d'acrodynie infantile. *Bulletin de la Société de Pédiatrie de Paris*, n° 3, mars 1930, p. 102.

- [84] PAGNIEZ (Ph.), PLICHET (A.), DECOURT (Ph.). — A propos du traitement de l'état de mal épileptique par les injections d'acétylcholine. Discussion, M. Pasteur, Valléry-Radot. *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, n° 11, 28 mars 1932, p. 424.
- [85] PAOLI et SALMON. — Sur un cas de gangrène diabétique. *Marseille Médical*, n° 28, 15 sept. 1931, p. 343.
- [86] PASQUEREAU (X.). — Le traitement de l'état de mal épileptique. *Thèse de Paris*, 1932.
- [87] PASTEUR, VALLÉRY-RADOT. — Discussion à la Société Médicale des Hôpitaux. *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, n° 11, 28 mars 1932, p. 426.
- [88] PETGES, LECOULANT et DÉLAS. — Syndrome de Raynaud associé à une sclérodactylie. Amélioration par des alternances de traitement endocrinien et par l'acétylcholine. *Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, n° 7, juillet 1929, p. 879.
- [89] PRUVOST (P.), SÈZE (S. DE) et MAYER. — Hémiplégie consécutive à une blessure du poumon au cours d'un pneumothorax artificiel. Traitement par l'acétylcholine. *Bulletin et Mémoire de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, n° 23, 6 juillet 1931, p. 1172.
- [90] QUIRIN et BÉNECH. — Recherches sur le test à l'acétylcholine en otologie. *Le Bulletin Médical*, n° 55, 27 décembre 1930, p. 949.
- [91] RAMOND (L.). — Paralysie pseudo-bulbaire. *Presse Médicale*, n° 33, 25 avril 1931, p. 611.

- [92] REBOUL. — Exploration bilio-pancréatique et acétylcholine. *Thèse de doctorat en Médecine*, Paris, 1933.
- [93] REDSLOB. — Le traitement de la rétinite circurie. *Bull. Soc. Opht. de Paris*, mars 1934, n° 3, p. 119.
- [94] REGGIANI (G.). — Influence de l'acétylcholine sur la sécrétion gastrique. Extrait *Giornale di clinica medica*, 17 août 1930.
- [95] ROCH (M.). — Hémiplégie d'origine pleurale. *Presse Médicale*, n° 103, 26 décembre 1931.
- [96] ROGER (H.) et CRÉMIEUX (A.). — Les hémiplégies par spoliation sanguine abondante. *Marseille Médical*, n° 21, 25 octobre 1930, p. 117.
- [97] ROGER (H.), CRÉMIEUX (A.) et ANTONIN (P.). — A propos de trois cas d'hémiplégies après abondantes hémorragies chez les artérioscléreux ou syphilitiques cérébraux. *Bulletin officiel du Comité Médical des Bouches-du-Rhône*, n° 98, 14 novembre 1930, p. 386.
- [98] ROSNOBLET (J.). — A propos d'un cas de cécité corticale traité par l'acétylcholine. *XLIII^e Congrès de la Société Française d'Ophtalmologie*, Paris, mai 1930.
- [99] SAINT-MARTIN (G. DE) (Toulouse). — Un nouveau cas d'angiospasme rétinien diagnostiqué et guéri par l'acétylcholine. *Bulletin de la Société d'Ophtalmologie de Paris*, n° 1, janvier 1931, p. 28.
- [100] SAINT-MARTIN (DE). — Sur l'efficacité et l'importance diagnostique des vaso-dilatateurs de l'acétylcholine, en particulier dans les angiospasmes rétiniens. *Annales d'Oculistique*, février 1931, p. 102.

- [101] SAINT-MARTIN (DE). — Sur l'efficacité et l'importance diagnostique des vaso-dilatateurs de l'acétylcholine, en particulier dans les angiospasmes rétinien. *Le Sud Médical et Chirurgical*, n° 2122, 15 août 1931, p. 1324.
- [102] SAUCIER (J.). — Sclérodermie et acétylcholine. *Congrès de l'Association Médicale de la Province de Québec*, 20 juin 1929.
- [103] SAUCIER (J.) (de Montréal). — Sclérodermie et acétylcholine. *La Science Médicale Pratique*, n° 15, 15 octobre 1929, p. 523.
- [104] SCHIFF-WERTHEIMER (M^{me}). — Obstruction partielle de l'artère centrale de la rétine traitée par l'acétylcholine. *Bulletin de la Société d'Ophtalmologie de Paris*, n° 2, février 1929, p. 88.
- [105] SCHIFF-WERTHEIMER (M^{me}) et DESOILLE (H.). — Spasmes des artères rétinien traités par l'acétylcholine chez une hypertendue. *Le Progrès Médical*, n° 3, 18 janvier 1930, p. 102.
- [106] SERGENT, BAUMGARTNER et KOURILSKY. — Embolie dite gazeuse au cours d'une résection pulmonaire faite sous anesthésie locale. Hémiplégie transitoire, traitement par l'acétylcholine. *Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, juin 1932, n° 22; mai 1933, n° 18.
- [107] SÈZE (Stanislas DE). — Pression artérielle et ramollissement cérébral. *Thèse de Doctorat en Médecine*, Paris, 1931.
- [108] SOLER (P^r Frank) et CARULLA (Juan). — Breve nota experimental y terapeutica sobre la acetilcolina. *Prensa Medica Argentina*, n° 18, 30 novembre 1928, p. 766.

- [109] SOREL. — L'épilepsie bravais jacksonnienne précédant le ramollissement cérébral. *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, n° 2, 26 janvier 1931, p. 88.
- [110] TERRIEN (P^r F.). — Atrophies optiques et hématomèses. *La Presse Médicale*, n° 57, 18 juillet 1930, p. 953.
- [110 bis] TERRIEN (P^r F.). — *Bull. Soc. Opht. Paris*, n° 2, février 1929.
- [111] THOMAS (M.). — L'acétylcholine, médicament d'extrême urgence dans les ictus cérébraux. *Cahiers de Pratique médico-chirurgicale*, n° 7, novembre 1929, p. 25.
- [112] THOMAS (M.). — Les ictus cérébraux et leur traitement par l'acétylcholine. *Le Concours Médical*, n° 8, 23 février 1930, p. 614.
- [113] TORLAIS. — Un cas d'artérite des membres inférieurs traité par l'acétylcholine. *Bulletin de la Société de Médecine et de Chirurgie de La Rochelle*, n° 7, juillet 1931, p. 112, n° 5, mai 1932, p. 89.
- [114] TRÉMOLIÈRES (F.) et VÉRAN (P.). — Syndrome d'oblitération artérielle du membre inférieur droit apparu au cours d'une phlébite superficielle et profonde avec embolies pulmonaires. Effets thérapeutiques de l'acétylcholine. *La Semana Medica*, n° 8, 20 février 1930, p. 503.
- [115] TROCMÉ. — A propos d'un cas de rétinite albuminurique traité par des injections de chlorhydrate d'acétylcholine. *Bulletin de la Société de Médecine et de Chirurgie de La Rochelle*, n° 7, juillet 1931, p. 108.

- [116] VÉRAN (P.). — Les phlébites d'accompagnement au cours des artérites des membres inférieurs. *Gazette Médicale de Nantes*, 15 mars 1932, p. 131.
- [117] VILLARD (H.), DÉJEAN (Ch.), DUPONNOIS (J.) et BERTRAND (Y.). — Embolie de l'artère centrale de la rétine avec spasmes surajoutés. Amélioration par l'acétylcholine. *Bulletin de la Société d'Ophtalmologie de Paris*, n° 2, février 1931, p. 108.
- [118] VILLARD (H.), DÉJEAN (Ch.) et TEMPLE (J.). — Trois cas d'embolie de l'artère centrale de la rétine. Rôle du spasme artériel surajouté. *Archives d'Ophtalmologie*, n° 2, février 1932, p. 72.
- [119] VILLARET (P^r Maurice). — L'emploi de l'acétylcholine en clinique et en thérapeutique. *Le Monde Médical*, n° 746, 15 avril 1929, p. 449.
- [120] VILLARET (P^r Maurice). — L'emploi de l'acétylcholine en clinique et en thérapeutique. *Leçons du Dimanche, Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu*, 1930.
- [121] VILLARET (P^r Maurice). — Etude clinique sur l'emploi des éthers-sels de la choline en clinique. *La Presse Médicale*, n° 33, 25 avril 1931, p. 601.
- localisées et anisergies vasculaires. *Journal des*
- [122] VILLARET (P^r Maurice). — Circulations régionales. *Praticiens*, n° 23, 4 juin 1932, p. 369.
- [123] VILLARET (P^r Maurice). — Les hypertensions artérielles paroxystiques. *La Presse Médicale*, n° 22, 18 mars 1931, p. 393.
- [124] VILLARET (P^r Maurice) et EVEN (R.). — L'acétylcholine et les sueurs des tuberculeux. *La Presse Médicale*, n° 98, 8 décembre 1928, p. 1561.

- [125] VILLARET (P^r Maurice) et JUSTIN-BESANÇON (L.). — Syndrome de Raynaud. Etude des pressions veineuses et capillaires. Action de l'histamine et de l'acétylcholine. *Bulletin et Mémoires Société de Médecine des Hôpitaux de Paris*, 25 mars 1926, n° 11, p. 465.
- [126] VILLARET (P^r M.) et JUSTIN-BESANÇON (L.). — Recherches expérimentales et cliniques sur l'acétylcholine. *Bulletin de l'Académie de Méd.*, n° 16, 17 avril 1928, p. 439.
- [127] VILLARET (P^r M.) et JUSTIN-BESANÇON (L.). — Effets thérapeutiques de l'acétylcholine. *La Presse Médicale*, n° 38, 12 mai 1928, p. 593.
- [128] VILLARET (P^r M.) et JUSTIN-BESANÇON (L.). — Sur certains points de physiologie pathologique concernant les affections vasculaires périphériques. *La Presse Médicale*, n° 43, 30 mai 1928, p. 673.
- [129] VILLARET (P^r M.) et JUSTIN-BESANÇON (L.). — L'acétylcholine. Ses propriétés pharmacodynamiques et physiologiques. *Paris Médical*, n° 26, 30 juin 1928, p. 589.
- [130] VILLARET (P^r M.) et JUSTIN-BESANÇON (L.). — Remarques sur la posologie de l'acétylcholine. *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, n° 14, 6 mai 1929, p. 525.
- [131] VILLARET (P^r M.) et JUSTIN-BESANÇON (L.). — Syndrome de Raynaud. Etude des pressions veineuses et capillaires. Action de l'histamine et de l'acétylcholine. *Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, n° 11, mars 1926, p. 465.

- [132] VILLARET (P^r M.), JUSTIN-BESANÇON et CACHERA. — *XXII^e Congrès français de Médecine*, Paris, 1932.
- [133] VILLARET (P^r M.), JUSTIN-BESANÇON (L.) et CACHERA. — Les dissociations tensionnelles régionale. *Revue Médicale Française*, n^o 4, avril 1932, p. 333.
- [134] VILLARET (P^r M.), SCHIFF-WERTHEIMER (M^{me}) et JUSTIN-BESANÇON (L.). — Effets de l'injection sous-cutanée d'acétylcholine sur l'artère rétinienne de l'homme. *C. R. de la Soc. de Biologie*, t. XCVIII, 24 mars 1929, p. 909.
- [135] VILLARET (P^r M.), SCHIFF-WERTHEIMER (M^{me}), JUSTIN-BESANÇON (L.), CACHERA (R.). — Recherches sur les dérivés de la choline. Sur l'indépendance relative de la dilatation de l'artère rétinienne et de l'hypotension artérielle déterminée par l'administration des dérivés choliniques. *C. R. des séances de la Société de Biol.*, t. CIV, 19 juillet 1930, p. 1244.
- [136] VILLARET (P^r M.), JUSTIN-BESANÇON (L.), SCHIFF-WERTHEIMER (M^{me}), GALLOIS (J.). — Les éthers-sels de la choline en ophtalmologie. *Archives d'Ophtalmologie*, n^o 3, mars 1932, p. 129.
- [137] VILLARET (P^r Maurice), BARIÉTY (M.) JUSTIN-BESANÇON. — Pneumogastrique et crises hypertensives. *Journal Médical Français*, n^o 2, fév. 1927, p. 53.
- [138] VILLARET (P^r M.), VELTER (E.), JUSTIN-BESANÇON (L.) et OSTWALT (M^{lle}). — Sur un cas de glaucome chronique traité par l'injection d'acétylcholine associé à l'instillation de pilocarpine. *Bulletin de la Société d'Ophtalmologie de Paris*, n^o 5, juin 1930, p. 236.

- [139] VILLARET (P^r M.) et WALLICH (R.). — A propos d'un cas de coliques saturnines avec double parotidite, sans hypertension artérielle périphérique. Rôle du spasme vasculaire localisé. *Paris Médical*, n° 24, 13 juin 1931, p. 549.
- [140] WATERS (W. C.). — Peripheral vascular diseases treatment with acetylcholine hydrochloride. *Annals of internal medicine*, t. V, n° 10, 1932, p. 1267.
- [141] WORMS. — Traitement de la rhinite atrophique par l'acétylcholine. *Soc. de Laryngol. des Hôpitaux de Paris*, 21 décembre 1931.
- [142] WORMS (G.) et PINELLI. — Troubles visuels graves d'origine quinique, traités avec succès par l'acétylcholine. *Bull. de la Soc. d'Opht. de Paris*, janvier 1930, n° 1, p. 15.
- [143] WORMS (G.) et PINELLI. — Grave altération du champ visuel d'origine quinique traités avec succès par l'acétylcholine. *Bulletin de la Soc. d'Oph. de Paris*, janvier 1930, n° 1, p. 15.
- [144] WORMS et CHAMS. — Angiospasmes rétiens au cours de quelques affections du segment céphalique en particulier dans la paralysie faciale « a frigore ». *Bull. de la Soc. d'Opht. de Paris*, n° 2, février 1931, p. 67.
- [145] WYSZ-CHODAT (de Genève). — Guérison par injections hypodermiques d'acétylcholine d'une large ulcération scrotale chez un diabétique. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, n° 10, mars 1930, p. 229.

- [146] ZLATCHEFF (Yvan). — Ictus hémiparalytique dans le ramollissement cérébral par spasmes vasculaire et son traitement par les éthers-sels de la choline. *Thèse de Doctorat en Médecine*, Paris, 1931.
- [147] ZUNZ et BARRE (LA). — Action de la choline et de ses dérivés dans la coagulation du sang. *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. XC, 1924, p. 121.

METHYLACETYLCHOLINE

- [148] ABRAMI, SANTENOISE et BERNAL. — Effets de la vago-tonine dans l'hypertension artérielle. *Presse Médicale*, n° 17, 1^{er} mars 1933, p. 329.
- [149] BERNAL. — Crises hypertensives. Etude clinique, pathogénique et thérapeutique. *Thèse de Doctorat en Médecine*, Paris, 1934.
- [150] BROTMANN (J.), BREWER et HAMILTON. — Circulatory responses to acetylcholine in normal dogs and in dogs with experimental aortic regurgitation. *Journ. of Pharm. and exp. Ther.*, vol. IV, 1934, p. 354.
- [151] COMROE et STARR (S.). — Further studies on the pharmacology of acetyl β Methyl choline and the Ethyl-ether of β -Methylcholine. *Journal of Pharm. and exper. Ther.* Vol. XLIX, n° 3, nov. 1933, p. 283.
- [152] HUNT. — L'origine physiologique de la homocholine et de ses dérivés. *Journ. of Pharm. and exp. Ther.* Vol. VI, 1914, pp. 477-525.

- [153] HUNT et RENSHAW. — Effects of some quaternary ammonium and analogous compounds on the autonomies nervous system. *Journ. of Pharm. and exp. Ther.* Vol. XLVIII, n° 1, may 1933, p. 51.
- [154] OSLER ABBOTT. — Acetyl- β -Methylcholin. II The action on the gastro-intestinal Tract of Normal Persons in abdominal Distention, and in certain other conditions. *Amer. Journ. of Med. Sc.* Vol. CIXXXVI, n° 738, 3 sept. 1933, p. 323.
- [155] LÆPER. — L'orientation chimique du traitement de l'athérome. *Revue de Médecine*, n° 2, fév. 1933, p. 85.
- [156] SIMONART (A.). — Contribution à l'étude des propriétés pharmacologiques des dérivés de la choline. *Revue Belge des Sc. Méd.*, t. V, n° 2, février 193.
- [157] STARR. — Acetyl- β -Methylcholin III Its action on Paroxysmal Tachycardie and Peripheral Vascular Disease with a discussion of its Action in other conditions. *Amer. Journ. of Med. Sc.* Vol. CLXXXVI, n° 738, sept. 1933, p. 330.
- [158] STARR, ELSOM et REISINGER. — Introduction du P^r Richards. Acetyl- β -Methylcholine I The action on normal Persons. With a Note on the Action of the Ethyl Ester of β -Methylcholin. *Americ. Journ. of Med. Sc.*, Vol. CLXXXVI, n° 3, sept. 1933, p. 313.
- [159] VILLARET. — Circulations régionales localisées et anisergies vasculaires. *Journal des Praticiens*, n° 23, 4 juin 1932, p. 369.
- [160] VILLARET, SCHIFF-WERTHEIMER (M^{me}), JUSTIN-BESANÇON, CACHERA (R.). — Recherches sur les dé-

rivés de la choline. Sur l'indépendance relative de la dilatation de l'artère rétinienne déterminée par l'administration de dérivés choliniques. *C. R. Soc. Biol.*, n° 26, 20 sept. 1934, p. 1244.

- [161] VILLARET, JUSTIN-BESANÇON, CACHERA et SAÏD. — Recherches préliminaires concernant l'action de la Méthylacétylcholine chez les sujets normaux. *Annales de Médecine*, t. XXXII, n° 5, déc. 1932, p. 385.
- [162] VILLARET, JUSTIN-BESANÇON, CACHERA. — Recherches sur les dérivés de la choline. Action de la choline et de ses dérivés sur le rythme respiratoire. L'apnée cholinique; effets de la respiration artificielle. *C. R. Soc. Biol.*, t. CIII, n° 9, mars 1930, pp. 675-677.
- [163] VILLARET, JUSTIN-BESANÇON et CACHERA. — Recherches sur les dérivés de la choline, la syncope ergotamino-cholinique. *C. R. Soc. Biol.*, t. CIII, n° 11, 15 mars 1930, p. 879.
- [164] VILLARET, JUSTIN-BESANÇON, CACHERA. — Recherches sur les dérivés de la choline. Sur les hénomènes vaso-moteurs rythmiques déterminés par l'introduction intrajéjunale de fortes doses de dérivés choliniques. *C. R. Soc. Biol.*, n° 26, 20 sept. 1930, p. 1229.
- [165] VILLARET, JUSTIN-BESANÇON et GALLOIS. — Recherches expérimentales concernant l'action de la méthylacétylcholine sur l'iris et la tension oculaire. *Bull. Soc. opht. Paris*.
- [166] VILLARET, JUSTIN-BESANÇON et CACHERA. — Recherches physiologiques sur les dérivés de la choline: effets cardio-vasculaires de certains dérivés de

la choline administrés par voie digestive. *Bulletin Soc. Biol.*, n° 8, 28 fév. 1930, p. 583.

- [167] VILLARET, SCHIFF-WERTHEIMER (M^{me}), JUSTIN-BESANÇON (L.), CACHERA (R.). — Recherches sur les dérivés de la choline. Sur l'indépendance relative de la dilatation de l'artère rétinienne déterminée par l'administration de dérivés choliniques. *C. R. Soc. Biol.*, n° 26, 20 sept. 1930, p. 1244.
-

Imprimerie F. BOISSEAU, 34, rue du Taur. — TOULOUSE

